NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

J. C. H. M. WIJFFELS

NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/nephrogenediabet0000unse

NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR H. J. LAM, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 28 JANUARI 1959 TE 15 UUR

DOOR

JACQUES CLEMENT HAROLD MARIE WIJFFELS
geboren te Waspik in 1927

H. E. STENFERT KROESE N. V. - LEIDEN

PROMOTOR: PROF. DR. G. M. H. VEENEKLAAS

Aan mijn Moeder
Aan mijn Vrouw

Het onderzoek, waarvan de uitkomsten in dit proefschrift zijn neergelegd, werd verricht in de kinderkliniek (hoofd Prof. Dr. G. M. H. Veeneklaas) van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Dr C. L. J. Vink, hoofd van het laboratorium van de kinderkliniek, verleende hierbij onmisbare steun.

INHOUD

Blz.

INLEIDING EN VRAAGSTELLING 1

HOOFDSTUK I. PATHOPHYSIOLOGIE VAN DIABETES INSIPIDUS 3
A. Pitressine- gevoelige diabetes insipidus 3
B. Pitressine-resistente diabetes insipidus 4

HOOFDSTUK II. LITERATUUROVERZICHT 7

HOOFDSTUK III. DIFFERENTIËLE DIAGNOSE VAN NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS 12
A. Diabetes insipidusachtige syndromen welke niet op pitressine reageren 12
B. Hypophysaire-hypothalamische diabetes insipidus. 14

HOOFDSTUK IV. ONZE PATIËNT: ANAMNESE, EERSTE ONDERZOEK, DIAGNOSTIEK 16
A. Anamnese 16
B. Eerste onderzoek 17
C. Nadere diagnostiek van diabetes insipidus 18

HOOFDSTUK V. BESPREKING VAN ONZE PATIËNT AAN DE HAND VAN ENKELE KLINISCHE EN BIOCHEMISCHE WAARNEMINGEN 25
A. Voeding en therapie. 25
B. Serumelectrolyten. 32
C. Somatische ontwikkeling. 32
D. Obstipatie 36
E. Temperatuurbeloop tijdens proefopstellingen 36
F. Aldosterongehalte van de urine. 43
G. Verdeling van de serumeiwitten 44
H. De tijdelijke hyperlipaemie 46
I. Mentale ontwikkeling 47

HOOFDSTUK VI. ERFELIJKHEIDSONDERZOEK BIJ ONZE PATIËNT. 50
A. De wijze van overerving 50
B. De praedilectie voor het mannelijk geslacht 52

HOOFDSTUK VII. DIABETES INSIPIDUS EN GRAVIDITEIT. 53

HOOFDSTUK VIII. ENKELE NIEUWE ASPECTEN OVER DE VERDUNNING EN CONCENTRERING VAN URINE 55

HOOFDSTUK IX. DE VERSCHILLENDE NIERFUNCTIES IN DE EERSTE TWEE LEVENSJAREN 62
A. Literatuuroverzicht 62
B. Bespreking van de literatuurgegevens over nierfunctieonderzoekingen op jeugdige leeftijd 66

HOOFDSTUK X. INULINE-, PARA-AMINOHIPPUURZUUR- EN UREACLEARANCES, EXTRACELLULAIRE VOLUME EN RENALE VAATWEERSTAND BIJ ONZE PATIËNT. DE ONTWIKKELING VAN GLOMERULUS- EN TUBULUSFUNCTIE. DISCUSSIE 69
A. Inleiding 69
B. Methoden 69
C. Resultaten 73
D. Discussie 82

HOOFDSTUK XI. DE REGELING VAN HET ZUUR-BASE EVENWICHT BIJ ONZE PATIËNT 88
A. Inleiding 88
B. Methoden 88
C. Resultaten 89
D. Discussie 90

HOOFDSTUK XII. BEHANDELING EN VERPLEGING VAN PATIËNTEN MET NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS 94
Gebruikte analytische methodieken 97
Samenvatting 99
Summary 104
Literatuur 108
Curriculum vitae 118
Figuur A 120

INLEIDING EN VRAAGSTELLING

In mei 1956 werd in de Leidse kinderkliniek een ruim vier maanden oude mannelijke zuigeling met nephrogene diabetes insipidus opgenomen. Dit ziektebeeld is op zo'n jonge leeftijd weinig bekend. Bovendien ontbreken dan de klassieke verschijnselen zoals polydipsie en polyurie. Een vroege diagnose is echter op de zuigelingenleeftijd van groot belang voor de mentale en somatische ontwikkeling. Deze lijkt nl. afhankelijk van de hydratietoestand.

De behandeling bestaat vrijwel uitsluitend uit het toedienen van grote hoeveelheden water. Dit levert echter onoverkomelijke problemen (o.a. braken) op waardoor het bereiken en handhaven van een goede hydratietoestand wordt bemoeilijkt. De gewone graadmeter van de hydratietoestand is het dorstgevoel. Dit functioneert op deze leeftijd bij deze ziekte meestal nog niet, zodat andere maatstaven ter beoordeling van de hydratietoestand moeten worden aangelegd. Deze moeilijkheden bij diagnose en behandeling vergen langdurige ziekenhuisopneming.

Wij observeerden onze patiënt van zijn vierde tot twee en dertigste levensmaand. Hiervan verbleef hij 13 maanden in de kliniek.

Bij het onderzoek van onze patiënt met nephrogene diabetes insipidus hebben wij ons de volgende vragen gesteld:

1. wat is er bekend van de pathophysiologie van diabetes insipidus?
2. welke maatstaven moeten aan de diagnose nephrogene diabetes insipidus worden gesteld?
3. welke zijn de oorzaken van het niet verkrijgen van een optimale hydratie en welke maatregelen kunnen worden getroffen om een betere hydratie te verkrijgen c.q. te handhaven?
4. waarom is het temperatuurbeloop tijdens slechte hydratie zo grillig en welke factoren oefenen hierop invloed uit? Is het afwijkende temperatuurbeloop te correleren met verdedigingsmechanismen tegen uitdroging?
5. hoe verlopen bij onze patiënt de mentale en de somatische ontwikkeling?
6. bestaat er een verband tussen de renale aldosteronexcretie en de hydratietoestand?
7. zijn er bij biochemisch onderzoek bij nephrogene diabetes insipidus nog niet bekende afwijkingen te vinden?
8. bestaat er bij ons geval ook een hereditaire factor?
9. wat is er bekend van diabetes insipidus en graviditeit?

10. hoe zal bij nephrogene diabetes insipidus verdunning en concentrering van urine verlopen als men gebruik maakt van de huidige kennis over verdunning en concentrering van urine?
11. beschikt de nier over compensatiemechanismen tegen dehydratie (clearences)?
12. is bij onze patiënt de regeling van het zuur-base evenwicht tijdens belasting normaal?
13. hoe behandelt men jeugdige lijders aan nephrogene diabetes insipidus?

Wij hebben getracht op bovengenoemde vragen een antwoord te geven. Zij vormen de basis van deze studie over nephrogene diabetes insipidus.

Afkortingen:

d.i. = diabetes insipidus
n.d.i. = nephrogene diabetes insipidus

HOOFDSTUK I

PATHOPHYSIOLOGIE VAN DIABETES INSIPIDUS

Patiënten met d.i. zijn te onderscheiden in hen die wèl en hen die nièt op toediening van pitressine * reageren.

A. PITRESSINE-GEVOELIGE DIABETES INSIPIDUS

KAHLER [136] schreef in 1886 op grond van klinische en pathologisch-anatomische bevindingen dat de genese van d.i. in of nabij de hypophyse moest worden gezocht. In 1912 kon FRANK [89] deze onderstelling bevestigen. Hij beschreef een patiënt die na een schotverwonding van de sella turcica d.i. kreeg. In overeenstemming hiermede beschreven in 1913 VON DER VELDEN [225] en FARINI [82] onafhankelijk van elkaar dat de verschijnselen van d.i. konden worden bedwongen met injecties van een extract van de hypophyse-achterkwab. De onderzoekingen van STARLING en VERNEY [216] en VERNEY [226] met het hart-long-nierpreparaat hebben duidelijk gemaakt dat hypophyse-achterkwabsextracten humoraal op de nier werken en aldus de diurese beïnvloeden.

Aanvankelijk leek het dat uitval van de hypophyse-achterkwab † d.i. tot gevolg had. Er werden echter ook gevallen waargenomen waarbij de hypophyse-achterkwab geen laesies toonde [167]. Ook experimenteel kon d.i. worden opgewekt door laesies in de nabijheid van de hypophyse-achterkwab [8, 41, 128]. In 1928 deden ELMER, KEDZIERSKY en SCHEPS [73] mededeling van een patiënt met d.i. die niet op pitressine reageerde. Een aantal van zulke patiënten worden ook door WARKANY en MITCHELL [239] in hun overzichtsartikel vermeld. Deze waarnemingen leken met elkaar in strijd.

FISHER, INGRAM en RANSON [85] hebben in 1938 door een fraai systematisch onderzoek ordening gebracht in de tot dan toe bekende feiten. Zij toonden aan dat vroegere proeven tot onjuiste en tegenstrijdige conclusies hadden geleid omdat microscopisch onderzoek van de verschillende laesies had ontbroken. FISHER c.s. konden door laesies in de tractus supra-opticus hypophyseos d.i. veroorzaken. Zij waren de mening toegedaan dat deze tractus de

* Pitressine is een biologisch geijkt extract met antidiuretische werking, bereid uit de hypophyse-achterkwab van slachtvee.

† Terecht merkt ARIËNS KAPPERS (Ned. T. Gen., 1955; 99, 1114) op dat „hypophyse-achterkwab" geen gelukkige term is. Beter is het te spreken van „neurohypophyse". De neurohypophyse is opgebouwd uit de processus infundibularis, de infundibulumsteel en de eminentia mediana (infundibulum). In de oudere literatuur wordt meestal de term „hypophyse-achterkwab" gebruikt voor dat deel van de neurohypophyse dat nu aangeduid wordt als „processus infundibularis".

pituïcyten in de achterkwab innerveren en prikkelen tot hormonproductie.

De experimenten van FISHER c.s. werden door BIGGART en ALEXANDER [29] bevestigd.

De voorstelling van FISHER c.s over het ontstaan van d.i. is na 1950 gewijzigd door de onderzoekingen van o.a. BARGMANN [9, 10], HARRIS [117], SCHARRER en SCHARRER [204], HILD en ZETLER [124, 125, 126] en ORTMANN [184]. Dezen namen in de tractus supra-opticus hypophyseos een neurosecreet waar dat waarschijnlijk in de nucleus supra-opticus wordt gevormd. Volgens hen zou de processus infundibularis van de neurohypophyse dienen als opslagplaats voor dit neurosecreet. Zij beschouwen dit als een pro-hormon van het antidiuretisch hormon.

Vrij recente onderzoekingen van BARRNETT [21] en ADAMS en SLOPER [1] zouden er op kunnen wijzen dat het neurosecreet vasopressine, waaraan de antidiuretische activiteit is gebonden, bevat. Deze onderzoekingen zijn mogelijk geweest nadat door DU VIGNEAUD c.s. het hormon vasopressine bij ossen werd geïsoleerd [233] en vervolgens synthetisch bereid. Hiermede was de structuur opgehelderd [234, 235].

Bij de afgifte van het neurosecreet aan de bloedbaan zou de ingewikkelde vaatverhouding in en om de hypophyse en hypothalamus van belang zijn.

De pituïyten zouden dus niet van betekenis zijn bij de hormonproductie.

B. PITRESSINE-RESISTENTE DIABETES INSIPIDUS

De pathophysiologie is bij pitressine-resistente d.i. anders. Het hypophyse-hypothalamus systeem is bij deze groep anatomisch intact. Bovendien wordt in serum en urine van zulke patiënten antidiuretische activiteit aangetroffen. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat onder de diagnose pitressine-resistente d.i. andere ziekten verscholen kunnen gaan b.v. potassiumloosing nephritis, cystenieren.

In 1945 publiceerde FORSSMAN [87] een studie over de erfelijkheid van d.i.. Volgens hem past de pitressine-resistente d.i. niet in de pathophysiologie van pitressine-gevoelige d.i..

Wij menen dat men zich de pathophysiologie van pitressine-resistente d.i. op de volgende vijf wijzen theoretisch kan voorstellen:

I. Naast het antidiuretisch hormon komen diuretische hormonen of stoffen voor die in zulke gevallen te veel worden geproduceerd.

II. Het antidiuretisch hormon wordt in het bloed of in de nier versneld afgebroken.

III. De nier of beter de distale tubuli en verzamelbuisjes („receptor") zijn ongevoelig voor het antidiuretische hormon.

IV. Door competitieve en/of niet-competitieve remming van de activiteit van het antidiuretische hormon in de nier.

V. Door ontbreken van de opbouw van concentratiegradiënten in de nier.

ad I. *Het bestaan van een diuretisch hormon*

In 1918 poneerde VON HAHN [112] op grond van klinische en pathologisch-anatomische bevindingen de stelling dat slechts dan d.i. ontstaat wanneer bij afwezige achterkwab de voorkwab van de hypophyse geheel of gedeeltelijk intact is. De voorkwab zou dus een diuretisch hormon produceren. TEEL [220], SCHWEIZER c.s. [206], BARNES c.s. [12], BIASOTTI [27], WERMER [243], RICHTER [197] en PENCHARSZ c.s. [186] konden inderdaad door inspuiting van voorkwabsextracten bij gezonde dieren een versterkte diurese opwekken. Een zodanige diurese kwam echter pas na enige dagen op gang. Er moest dus een ander effect in het spel zijn. BARNES c.s. [12] en BIASOTTI [27] vonden reeds dat de versterkte diurese na toediening van voorkwabsextracten niet optrad wanneer de schildklier van het proefdier tevoren was verwijderd. Omgekeerd konden WHITE en HEINBECKER [246] en MAHONEY en SHEEHAN [163] bij schildklierloze proefdieren die met voorkwabsextracten werden behandeld, de diurese weer laten toenemen na toediening van schildklierpoeder. Het is in dit verband nuttig er op te wijzen dat reeds in 1922 van CREVELD [56] een versterkte doorstroming van de glomerulus van de kikkernier waarnam na toediening van schildklierpoeder.

Het is ons opgevallen dat nergens in de literatuur de proeven van STARLING en VERNEY met het hart- long- nierpreparaat als contra-argument worden gebruikt tegen de opvatting dat de hypophysevoorkwab een diuretische stof produceert, hoewel dit toch zeer voor de hand zou liggen. Het hart- long-nierpreparaat dat geen hypophyse bevat produceert nl. een abundante hoeveelheid urine.

Het is dus waarschijnlijk dat de versterkte diurese bij bovengenoemde experimenten een gevolg is van (relatief) versterkte schildklierwerking via een verhoogde renale bloeddoorstroming. Hierdoor ontstaat een grote glomerulusfiltratie.

ad II. *Het antidiuretische hormon wordt in het bloed of in de nier versneld afgebroken*

Een aantal onderzoekers konden bij patiënten met n.d.i. door middel van een biologische test een zekere antidiuretische activiteit van serum en urine aantonen [35, 59, 159, 160, 241, 248, 249]. Dat het antidiuretische hormon in het bloed versneld zou verdwijnen en daardoor zijn werking op de distale tubulus niet kan uitoefenen, lijkt dus onwaarschijnlijk. Wel moet hierbij worden aangetekend dat volgens VERNEY [228] geen methoden bestaan, die op een voldoende gevoelige en specifieke manier antidiuretische activiteit in serum en urine aantonen.

Voorzover de genoemde onderzoekingen betrouwbaar zijn is het waarschijnlijk dat het antidiuretisch hormon in het bloed niet versneld wordt afgebroken of verdwijnt. Dat een versnelde afbraak van antidiuretisch hormon in de nier zou plaats hebben moet naar analogie van experimenten met thyreotroop hormon ook worden overwogen [193a].

ad III. *De distale tubuli en verzamelbuisjes zijn ongevoelig voor het antidiuretische hormon*

Hoge doses exogeen antidiuretisch hormon hebben geen effect op de polyurie en polydipsie van patiënten met pitressine-resistente d.i.. Dit pleit voor de opvatting dat de distale tubuli en verzamelbuisjes ongevoelig zijn voor antidiuretisch hormon.

ad IV. *Competitieve of niet-competitieve remming van de antidiuretische activiteit*

De laatste jaren blijkt, dat deze mechanismen vaak een verklaring kunnen geven voor tal van onbegrepen effecten. Het verband tussen chemische structuur en biologische werking wordt gaandeweg meer begrepen [7, 48].

Competitieve remming bij n.d.i. kan men zich voorstellen doordat in het lichaam van zulke patiënten naast het antidiuretische hormon (een polypeptide) een chemisch daaraan nauw verwante stof wordt geproduceerd, die het receptorsysteem in de distale tubuli en verzamelbuisjes bezet.

Niet-competitieve remming (irreversibele inactivering) kan men zich voorstellen doordat het lichaam een stof produceert, die chemisch helemaal niet met antidiuretisch hormon verwant behoeft te zijn.

Bij patiënten met n.d.i. zou zulk een stof òf in hoge concentratie aanwezig moeten zijn òf een grote affiniteit voor het receptorsysteem moeten hebben. Een combinatie van deze mogelijkheden is ook denkbaar.

Deze hypothetische verbindingen zouden zelf geen of een zeer geringe antidiuretische activiteit mogen hebben.

Ofschoon de urine van onze patiënt een geel-groen aspect heeft hebben wij niet de indruk dat de oorzaak van deze verkleuring in verband staat met bovengenoemde hypothetische stof. De urine van patiënten met d.i. blijkt nl. geregeld geel-groen verkleurd te zijn (Bray W. E., Synopsis of clinical laboratory methods, blz. 37; London, Henry Kimpton, 1946).

ad V. *Het ontbreken van de opbouw van concentratiegradiënten in de nier*

Onderzoekingen van Wirz c.s. [116, 252, 253, 254], Berliner c.s. [24, 25] en Jarausch [132] wijzen op het bestaan van verschillen in osmotische druk tussen de inhoud van de distale tubuli en verzamelbuisjes enerzijds en het niermerg anderzijds. Voor de vorming van geconcentreerde urine zouden deze verschillen een eerste vereiste zijn (zie verder hoofdstuk VIII).

Samenvattend kan worden gezegd dat de mogelijkheid onder I onwaarschijnlijk is. De onder II, III en IV vermelde passen in het concept dat men tegenwoordig heeft over n.d.i.. De feitelijke oorzaak blijft hierbij echter in het midden. De onder V genoemde mogelijkheid is ingegeven door moderne onderzoekingen over verdunning en concentrering van urine.

HOOFDSTUK II

LITERATUUROVERZICHT

De eerste beschrijving van een patiënt die vermoedelijk aan n.d.i. leed, is van FANCONI [78] in 1938.

Het is de verdienste van WARING c.s. [240] de ziekte n.d.i. in 1945 als een geïsoleerde stoornis in de waterhuishouding te hebben herkend. In een mededeling vermelden zij zes mannelijke patiënten uit één familie. Drie van deze patiënten waren halfbroers. WARING c.s. [240] geven reeds een uitvoerige symptomatologie. Zij noemen als karakteristieke verschijnselen van n.d.i.:

1. begin kort na de geboorte
2. onverklaarbare koortsen
3. obstipatie
4. braken gedurende de eerste drie levensmaanden
5. polydipsie en polyurie, die niet op pitressine reageren
6. hoge Na- en Cl-waarden in het serum
7. verhoogde electrische weerstand van de huid
8. snelle dehydratie na dorsten
9. onvermogen om urine met hoog s.g. te produceren
10. familiair optredend
11. alleen bij jongens voorkomend

Dezelfde auteurs delen verder in het kort enkele resultaten mede van proefnemingen bij hun patiënten. Bij dehydratie trad geen acidose op, terwijl wèl de serumwaarden van Na en Cl opliepen zonder noemenswaardige verandering van de hematocrietwaarde. Bij voldoende watertoediening konden de patiënten zweet produceren. Clearance-onderzoekingen gaven bij normohydratie normale en bij dehydratie verlaagde uitkomsten. Men kon aldus berekenen dat 70 tot 80 percent van het in de glomeruli gefiltreerde water in de tubuli werd geresorbeerd tegenover normaal 98 à 99 percent. Na belasting met zuur bleek dat de ammoniogenese normaal was.

De naam nephrogene diabetes insipidus wordt in 1947 door WILLIAMS en HENRY [248, 249] voor het eerst gebruikt. Zij vermelden zeven mannelijke leden in vijf generaties uit één familie, die allen aan deze ziekte leden. Hun publicaties berusten voor een deel op anamnestisch verkregen mededelingen. Naast de stoornis in de waterhuishouding vonden WILLIAMS en HENRY bij enige van

hun patiënten nog andere afwijkingen die de diagnose n.d.i. eerder afbreuk doen dan versterken. Bij vier van hen vinden zij nierfunctiestoornissen. Het is niet uit te maken of deze stoornissen door dehydratie tijdens de proeven veroorzaakt kunnen zijn. Eén van deze patiënten leed bovendien aan hypertensie. Zij gingen verder na of in vitro aan het serum toegevoegd pitressine na inspuiting bij ratten onwerkzaam werd. Zodanig behandelde ratten toonden echter na inspuiting van dit serum een remming van de diurese.

Tussen 1947 en 1958 volgen een aantal andere publicaties, welke vrijwel alle handelen over deze ziekte op de zuigelingenleeftijd [35, 59, 65, 72, 86, 88, 98, 99, 123, 145, 157, 159, 160, 241, 244, 258]. Deze waarnemingen hebben aan de symptomatologie zoals WARING c.s. [240] die opstelden verdieping en uitbreiding gegeven. De kenmerken van de ziekte n.d.i., die bij zuigelingen tot dan toe berustte op het verzamelen van anamnestisch verkregen gegevens kunnen daarmede worden uitgebreid (zie einde van dit hoofdstuk).

DANCIS en BIRMINGHAM [59] en DEBRÉ c.s. [65] beschrijven elk een meisje dat aan n.d.i. zou lijden. Om verschillende redenen lijkt het dubieus of dit wel een juiste diagnose is. Alle andere publicaties handelen over jongens.

De *herediteit* van deze ziekte lijkt in een deel van de waarnemingen recessief aan het geslacht gebonden [72, 86, 88, 145, 157, 240, 248, 249]. Ook een gewone dominante of recessieve overerving is opgemerkt [244]. Sommige waarnemingen gaan over sporadisch voorkomende patiënten [35, 65, 98, 99, 159, 160]. Eenmaal [241] is er wel een duidelijk familiair voorkomen aan te wijzen, waarbij echter geen analyse van de wijze van overerving mogelijk was. Bij twee patiënten was geen familie-anamnese mogelijk [59, 258].

Bij een aantal op de zuigelingenleeftijd geobserveerde kinderen vindt men vanaf de geboorte *trage groei* [59, 86, 98, 157, 160, 241, 244, 258]. Soms wordt dit verschijnsel pas na drie of vier maanden opgemerkt [35, 99, 159]. Een enkele keer kwamen de ouders pas om hulp vragen toen de patiënt zeven jaar oud was en nadat er zich reeds op de leeftijd van 18 maanden een duidelijke polyurie en polydipsie hadden ontwikkeld [65].

Braken is vaak een opvallend verschijnsel. In de minderheid bestaat dit niet of nauwelijks [59, 98, 244]. Een versterking van het braken ziet men vaak optreden na overgang van borstvoeding op kunstvoeding [35, 72, 98, 99, 145, 159]. De verklaring ligt voor de hand als men denkt aan de grotere hoeveelheid electrolyten en osmotisch-actieve eindproducten van de stofwisseling van kunstvoeding in vergelijking met moedermelk. Het braken duurt vaak langer dan de drie eerste levensmaanden [35, 99, 159, 160, 258].

Een altijd sterk op de voorgrond tredend verschijnsel bij zuigelingen die aan n.d.i. lijden is de *onbegrepen temperatuurverhoging*. Soms wordt deze al snel na de geboorte opgemerkt [59, 160, 244]. Een samenhangen van dit verschijnsel met de hydratietoestand van de patiënt geven vele auteurs aan [35, 59, 86, 98, 145, 157, 159, 160, 241, 244, 258].

De *obstipatie* wisselt nogal in intensiteit, maar wordt soms in het geheel niet genoemd [59, 65, 98, 241, 244].

Polydipsie en polyurie kunnen bij zuigelingen geheel ontbreken [98, 157, 160, 241, 248, 249]. Het zijn op deze leeftijd ook moeilijk te ontdekken verschijnselen. Bovendien blijken een aantal jeugdige patiënten met n.d.i. die geen polydipsie tonen, extra aangeboden water te weigeren. Daarom is het meestal moeilijk door het vergroten van de orale vochthoeveelheid de patiënt te hydreren [78, 98]. Volgens FANCONI [79] zou de ontwikkeling van het dorstgevoel samenhangen met de graad van rijpheid van de osmoreceptoren. Onbehandelde patiënten met „organische" diabetes insipidus en met nephrogene diabetes insipidus kunnen een normo-electrolytaemie bereiken c.q. handhaven wanneer zij een dorstgevoel hebben. De ontwikkeling van het dorstgevoel bij n.d.i. kan lang op zich laten wachten. Het optreden varieert van enkele maanden na de geboorte tot vér over het eerste levensjaar [65, 98, 157]. Het is onbekend waarom het dorstgevoel bij zuigelingen die aan n.d.i. lijden zo lang kan uitblijven. Pas als er polydipsie is zal er polyurie optreden, daar de diurese gekoppeld is aan de vochtopneming.

Vele auteurs vinden bij zuigelingen een *hypernatriaemie en hyperchloraemie*. Alleen DANCIS en BIRMINGHAM [59] vermelden normale Na- en Cl-waarden van het serum bij hun patiënte. Mogelijk was bij deze patiënte de hydratietoestand goed, maar de publicatie is niet duidelijk in dit opzicht. Het is echter ook merkwaardig dat bij de patiënte van DANCIS en BIRMINGHAM na dorsten, waarbij een gewichtsverlies van 600 gram optrad, het Cl-gehalte van het serum lager werd. Het lijkt ook daarom al twijfelachtig of hun patiënte aan n.d.i. leed.

Een *verhoogde electrische weerstand* van de huid wordt alleen door WARING c.s. [240] vermeld. Het lijkt beter te spreken van niet of nauwelijks zweten (zie hoofdstuk V onder E).

Wanneer patiënten met n.d.i. geen grote hoeveelheden vocht opnemen dan tonen zij verschijnselen van dehydratie. Het is opvallend bij deze ziekte dat na vochtonthouding het gewicht zo snel daalt en de lichaamstemperatuur oploopt, vooral bij zuigelingen. Het *s.g. van de urine* blijft onder deze omstandigheden te laag.

Over de *turgor* als uiting van de hydratietoestand worden wisselende mededelingen gedaan [98, 160, 244]. Recente onderzoekingen van WEIL c.s. [242] wijzen erop dat bij hypertonische dehydratie in algemene zin de turgor als uiting van vochtverlies niet zo'n betrouwbare maatstaf is als bij hypotonische dehydratie. LARON [150] komt met een aparte techniek voor de meting van de huidturgor tot dezelfde conclusie.

Sedert de eerste mededeling van WARING c.s. [240] is wel duidelijk geworden, dat de ziekte vaak gepaard gaat met *stoornissen in de mentale ontwikkeling*. Reeds LUDER en BURNETT [159] vestigen hierop de aandacht. Naderhand wordt

dit ook vermeld door MACDONALD [160], WEST en KRAMER [244], KIRMAN c.s. [145], GAUTIER en PRADER [98], GAUTIER en SIMPKISS [99], BROER [35], LINNEWEH c.s. [157] en HILLMAN c.s. [123].

De *prognose* van n.d.i. hangt samen met de leeftijd waarop het lijden wordt herkend en de therapeutische maatregelen die worden genomen. Uit een korte observatietijd van een patiënt [99] kunnen geen conclusies worden getrokken. De prognose quod vitam van een onbehandelde (niet herkende) patiënt is niet geheel ongunstig. De eerste publicaties handelen immers over grotere kinderen en volwassenen. Toch waarschuwen de mededeling van KIRMAN c.s. [145] en de familie-anamnese van onze patiënt (zie hoofdstuk IV en VI) dat soms deze prognose zeer ongunstig kan zijn. Een vroegtijdig herkennen is belangrijk. Vooral voor de mentale prognose lijkt een goede behandeling essentieel. Dietetische maatregelen en extra toevoer van water kunnen de mentale en somatische prognose gunstig beïnvloeden (zie hoofdstuk V onder I).

Pathologisch-anatomisch onderzoek van de nieren van patiënten met n.d.i. kon tot nu toe slechts éénmaal geschieden [160]. Daarbij werden behoudens enige dilatatie van de tubuli geen afwijkingen gevonden.

Omdat bij deze zeldzame ziekte op de zuigelingenleeftijd de klassieke verschijnselen van d.i. nl. polydipsie en polyurie ontbreken, bestaat behoefte aan een aantal goede criteria voor de diagnose. Aan de hand van literatuurgegevens en waarnemingen bij de eigen patiënt zijn de volgende criteria opgesteld:

1. vanaf de geboorte vertraagde groei;
2. optreden van onbegrepen koorts vanaf de eerste à derde levensmaand;
3. vaak obstipatie, soms alleen droge harde ontlasting;
4. braken, soms vanaf de geboorte, meestal pas na één à twee maanden optredend;
5. bleekheid;
6. dehydratie waarbij vooral de droge huid, mond en slijmvliezen opvallen;

Deze genoemde verschijnselen lijken duidelijker en vlugger op te treden wanneer geen borstvoeding wordt gegeven of op kunstvoeding moet worden overgegaan.

7. hoge Na- en Cl-waarden van het serum bij overigens normale waarden voor pH, K, alkalireserve, Ca en P;
8. weinig of niet zweten ondanks verhoogde lichaamstemperatuur;
9. bij dorsten snelle toeneming van dehydratie met als gevolg een groot gewichtsverlies en stijging van lichaamstemperatuur;
10. onvermogen tot vormen van urine met normaal of hoog s.g., ook niet bij dorsten;

11. bij ernstige dehydratie ontstaan eerder neurologische dan circulatoire complicaties;
12. soms bij de zesde levensmaand maar meestal pas na het eerste levensjaar optreden van polydipsie en polyurie;
13. vaak familiair voorkomend;
14. vrijwel uitsluitend bij het mannelijk geslacht voorkomend;
15. meestal achterstand in mentale ontwikkeling.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE VAN NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS

Het syndroom d.i. behoeft niet een geïsoleerd lijden te zijn. Het kan een onderdeel zijn van een meer algemene ruil- of stofwisselingsziekte. Men moet rekening houden met de mogelijkheid dat polyurie en polydipsie ontbreken of weinig opvallend zijn en dat dehydratie, onbegrepen koorts, onvoldoende groei en braken op de voorgrond staan (*zie* hoofdstuk II). Dit houdt in dat de differentiële diagnose van pitressine-resistente d.i. enerzijds opgebouwd zal moeten zijn op polyurie en polydipsie en anderzijds op symptomen zoals dehydratie, onbegrepen koorts, onvoldoende groei en braken.

Men moet n.d.i. differentiëren van:

A. DIABETES INSIPIDUSACHTIGE SYNDROMEN WELKE NIET OP PITRESSINE REAGEREN

Hierbij kan de volgende indeling worden gemaakt.

a. De renale tubuli zijn gedestrueerd zoals bij *chronische glomerulonephritis, pyelonephritis* al of niet met *schrompelnier, hydronephrose of systeemziekten*. Hierbij kan vooral in het eindstadium polydipsie en polyurie optreden. Men vindt meestal ook albuminurie, hypertensie en veranderingen in het electrolytpatroon.

b. De tubuli zijn functioneel onderwaardig b.v. door mogelijke stoornissen in enzymatische processen. Hieronder kan men rangschikken *renale of hyperchloraemische acidose, syndroom van Albright-Lightwood* [2, 8, 42, 66, 148, 188, 211, 218, 224] met de daaraan nauw verwante syndromen *idiopathische hypercalciurie* [37, 82, 154, 165, 198, 215] en *nephrocalcinose met rachitis en/of hepatitis* [2, 50, 180, 186, 215]. De genoemde ziektebeelden zijn niet scherp geschoiden. Soms verlopen ze fataal. Bij idiopathische hypercalciaemie wordt naast hypervitaminosis D ook gedacht aan overgevoeligheid voor overigens normale hoeveelheden vitamine D [81, 196, 215]. Ook moet hierbij genoemd worden het *syndroom van Debre — de Toni — Fanconi* (*phosphaatdiabetes met amino-aciduria*) [64, 78, 77, 178, 222] en/of *syndroom van — Lignac-Fanconi* (cystinose) [28, 67, 144, 156] en *hyperparathyreoidie* (*primair of secundair*) [2, 4] waarbij een niet op pitressine reagerende polyurie en polydipsie opvallende verschijnselen kunnen zijn [3, 4, 28].

c. De „solute load" van de urine kan verhoogd zijn. Hieronder kan men *het primaire aldosteronisme* (syndroom van Conn) [45, 80, 81, 89] plaatsen. Dit zou ontstaan door verhoogde activiteit van de bijnierschors of hyperfunctie [87]. Een secundair hyperaldosteronisme kan ontstaan bij primaire stoornissen in de

water- en zouthuishouding. In deze groep zou men ook de „*potassium-loosing nephritis*" [162, 212, 255] kunnen onderbrengen omdat deze ziekte klinisch zeer sterk op het primaire aldosteronisme lijkt. Men neemt echter tegenwoordig aan dat de primaire stoornis bij „potassium-loosing nephritis" in de niertubuli moet gezocht worden n.l. een resttoestand van een overigens latente chronische nephritis of een functioneel minderwaardige tubulus. Verder veroorzaakt glucosurie bij *diabetes mellitus* een polyurie en polydipsie. Ook bij deze ziektebeelden ontstaan polyurie en polydipsie met dehydratie welke niet reageren op toediening van pitressine [52, 162, 212].

Bij zuigelingen zal dehydratie, onvoldoende gewichtstoeneming, onbegrepen koorts en eventueel braken optreden bij bijnierinsufficiënties, waardoor b.v. het *adrenogenitale syndroom en/of bijnierarisen* klinisch verward zouden kunnen worden met n.d.i..

Bij onze patiënt verrichtten wij de volgende onderzoekingen: waar nodig werd een onderzoek herhaald. De uitkomsten zijn tevens vermeld.

De bloeddruk schommelde steeds tussen systolische waarden van 90—100 mm Hg en diastolische waarden van 60—70 mm Hg.

Het electrocardiogram was nooit afwijkend. Verschijnselen van intracellulaire K-depletie, die ondanks normale serum K-gehalten kunnen voorkomen [162] waren niet aanwezig.

Bij onderzoek van de corneae met de spleetlamp waren nooit kristallen te vinden.

In het beenmerg werden met de door Bickel c.s. [28] aangegeven techniek geen cystinekristallen waargenomen. Het kind had nooit last van photophobie.

In bloed en serum werden geen afwijkingen gevonden in de zin van een metabolische acidose of alkalose. De pH van het bloed en de serumwaarden voor K, Ca, P en alkalische phosphatase waren normaal. De Na- en Cl-gehalten van het serum waren steeds vrijwel gelijkelijk verhoogd (zie fig. A.).

In de urine werden nooit albuminurie, glucosurie, sedimentafwijkingen of amino-acidurie waargenomen. Bij normaal dieet werden pH-waarden beneden 5.0 bereikt. De calciumuitscheiding was normaal. De 24-uurs uitscheiding van 17-ketosteroïden schommelde tussen 0.5 en 0.7 mg/24 uur, van aldosteron tussen 1.6 γ en 4.3 γ/24 uur. De ammoniogenese was normaal (zie hoofdstuk XI).

Bij röntgenonderzoek werden op het buikoverzicht geen voor kalk verdachte schaduwen gezien. Intraveneuze pyelographie liet, voor zover beoordeling bij een polyurie door contrastarmoede mogelijk was, geen anatomische veranderingen van de tractus urogenitalis zien. Op de skeletfoto's werden geen veranderingen in de botcalcificatie waargenomen.

B. HYPOPHYSAIRE-HYPOTHALAMISCHE DIABETES INSIPIDUS zoals kan optreden na of bij:

1. *trauma.*
Na schedelbasisfracturen kan een hypophysaire d.i. optreden. Het betreft dan meestal zware schedeltraumata, die vroeg (haemorrhagie) of laat (littekenweefsel) tot het syndroom aanleiding kunnen geven. De patiënt die FRANK [89] beschrijft geeft nog een andere mogelijkheid voor een traumatische genese van d.i. (schotverwonding).

2. *hersentumor.*
Soms is d.i. het eerste verschijnsel van een hersentumor. Dit kan soms jaren voorafgaan aan de meer typische tumorsymptomen [79].

3. *encephalitis of encephalo-meningitis.*
Bij infectieziekten zoals mazelen, influenza, waterpokken, kinkhoest en na koepokvaccinatie is het ontstaan van d.i. beschreven [239]. Ook bij toxoplasmose en vooral bij lues is het optreden van d.i. vermeld.

4. *systeemziekte met uitbreiding naar de hersenbasis.*
Door uitbreiding of metastasering naar de hersenbasis van het ziekteproces bij b.v. lipoidose, leucaemie en reticulose kan d.i. optreden [110, 219]. Dit is een van de meest frequente oorzaken van „organische" d.i..

5. *tuberculose.*
Bij tuberculose komt ten gevolge van een tuberculeuze meningitis, of ten gevolge van een tuberculoom aan de hersenbasis soms d.i. voor.

6. Naast deze oorzaken bestaat een geïsoleerd optredende d.i., die wel op toediening van pitressine reageert en waarbij één van de hierboven genoemde oorzaken niet kan worden gevonden. Deze vorm wordt *idiopathische diabetes insipidus* genoemd. Soms komt deze vorm familiair en reeds op de zuigelingenleeftijd voor [87]. Het is echter niet uitgesloten dat daarbij in of nabij de hypothalamus of hypophyse laesies voorkomen b.v. in de vorm van congenitale aplasie van (een deel van) het hypophyse-hypothalamus systeem.

Bij een aantal patiënten met de niet-familiaire vorm van idiopathische d.i. zal dit lijden mogelijk een gevolg zijn van een niet herkende sereuze meningitis of encephalitis.

De hierboven genoemde vormen van „organische" d.i. berusten dus op laesies in het hypophysaire-hypothalamische gebied. Zij reageren alle op toediening van hypophyse-achterkwabsextracten.

Ofschoon onze patiënt niet op pitressine reageerde hebben wij toch — en soms bij herhaling — de volgende onderzoekingen verricht. De uitkomsten zijn hierna vermeld.

De anamnese bracht geen schedeltrauma (partus) of infectieziekte(n) aan het licht.

Op stereoscopische schedelfoto's waren geen afwijkingen te zien. De schedelgroei was normaal.

Herhaald onderzoek van de fundus oculi leverde geen aanknopingspunten op voor intracerebrale veranderingen.

Het electro-encephalogram was aanvankelijk en zoals gebruikelijk op deze leeftijd licht diffuus afwijkend; op de leeftijd van twee jaar was het normaal geworden. Er was geen indicatie voor luchtencephalographie.

Bij neurologisch onderzoek werden, afgezien van de algemene hypotonie, nooit afwijkingen gevonden.

De liquor cerebro-spinalis was normaal.

De lues- en toxoplasmareacties waren negatief in bloed en liquor.

De tuberculinereacties waren negatief.

De samenstelling van het beenmerg was normaal.

De röntgenfoto's van thorax en skelet waren niet afwijkend.

HOOFDSTUK IV

ONZE PATIËNT: ANAMNESE, EERSTE ONDERZOEK, DIAGNOSTIEK

A. ANAMNESE

Op 29 mei 1956 werd in de kinderkliniek te Leiden een ruim vier maanden oude mannelijke zuigeling opgenomen omdat hij niet groeide, in toenemende mate braakte en onbegrepen koortsen, bleekheid, obstipatie en achterstand in ontwikkeling toonde. Hij was het vierde kind van gezonde ouders. Vóór hem waren drie gezonde dochters geboren.

Deze laatste zwangerschap zou minder gemakkelijk zijn verlopen dan de drie voorafgaande. Er waren meer vage klachten geweest over moeheid en duizelingen. Eén klacht gedurende de graviditeit was zeer opvallend. Vanaf de vierde of vijfde zwangerschapsmaand had de moeder een haast onlesbare dorst gekregen. Hoeveel zij dronk was moeilijk nauwkeurig te beoordelen, maar het zal tien à vijftien liter per dag geweest zijn. Deze dorst verdween direct na de partus.

De geboorte verliep geheel normaal. Het kind woog 3600 gram en huilde meteen goed door.

De eerste levensweken hadden de ouders niet veel klachten over hem. Hij zag wel vanaf de geboorte opvallend bleek en hij defaeceerde maar om de twee à vier dagen. Ook spuugde hij vanaf de eerste dagen wat. Dit verontrustte de ouders niet, omdat de moeder altijd veel borstvoeding had.

Na vier weken vonden de ouders dat hij niet goed groeide. Het kind werd helaas niet gewogen. Men merkte toen op dat hij stiller werd en minder krachtig dronk. De borstvoeding liep terug.

Toen hij zes weken oud was woog hij bij zijn eerste bezoek aan het consultatiebureau evenveel als bij de geboorte. Er werd bijvoeding voorgeschreven.

Van toen af werden de ziekteverschijnselen snel duidelijker. Het spugen nam in ernst toe. Het kind werd meer en meer apathisch en dronk al spoedig helemaal niet meer aan de borst. Men moest volledig op kunstvoeding overgaan. Met het oog op het toenemende braken en het onvoldoende groeien werden diverse zure en zoete kunstvoedingen geprobeerd. Verbetering werd echter niet verkregen. Integendeel, de klachten verergerden. Defaeceren deed hij nu nog maar één keer per week. De ontlasting was hard en droog.

Intussen was ook gebleken dat hij vaak hoge — soms kortdurende —

koortstoppen had, waarvoor de huisarts geen verklaring kon vinden. Eenmaal werd daarom proefparacenthese verricht.

Het was de ouders opgevallen dat hij gedurende de koortsperioden nooit zweette; zijn huid voelde altijd droog aan, vooral op de wangen. De koorts was hoger wanneer hij in de zon of in een warme kamer had gestaan.

Enige dagen voor de opneming braakte hij tijdens of kort na iedere voeding, soms met grote kracht. Toch urineerde hij nog geregeld. Somnolentie of sufheid was niet opgemerkt.

Met het verzoek het maag-darmkanaal van het kind te onderzoeken werd hij opgenomen.

De familie-anamnese leverde aanvankelijk geen bijzonderheden op. Maar toen wij de diagnose nephrogene diabetes insipidus vermoedden bleek bij verdieping van de familie-anamnese dat vijf broers van de paternale grootmoeder van onze patiënt tussen de leeftijd van drie weken en negen maanden waren overleden onder verschijnselen van niet groeien, braken, hoge koorts, wegkwijnen en stuipen. Alle vijf meisjes uit dit gezin groeiden normaal op. De vader van deze kinderen heeft ook polyurie en polydipsie gehad. De herediteit van onze patiënt wordt in hoofdstuk VI nader besproken.

B. EERSTE ONDERZOEK

Bij opneming zagen wij een koortsige, bleke, hypotone, apathische zuigeling in matige voedingstoestand met een gewicht van 4390 g en een lengte van 57.5 cm. Hij huilde vrijwel niet. Lippen, tong en slijmvliezen zagen er droog uit. De huidturgor was iets verminderd, de fontanel was nauwelijks ingezonken. Op beide wangen voelde de bleek-gele huid als perkament aan. De ogen waren niet ingevallen. In mentale en motorische ontwikkeling was het kind ten achter (zie hoofdstuk V onder I). Ademhaling, pols en tensie waren normaal. Bij het lichamelijk onderzoek werden verder geen afwijkingen gevonden.

Bij het laboratoriumonderzoek werden de volgende uitkomsten verkregen:

bloed: haemoglobine 10.6 gr%; erythrocyten 3.7 mill/mm^3; leucocyten 15000/mm^3 met normale differentiatie; microbezinking 46 mm/1 uur; haematocriet 38.

serum: ureum 46 mg%; Na 155 maeq/l; Cl 116 maeq/l; K 5.0 maeq/l; alkalireserve 30 maeq/l; totaal eiwit 9.8 gr%.

de bloedkweek bleef steriel.

urine: reactie zuur; s.g. 1.006; de reactie op albumen, reductie, urobiline, bilirubine en indican waren negatief, sediment: epitheel cellen.

Wij hadden het geluk de diagnose (nephrogene) diabetes insipidus de eerste dag van opneming te stellen omdat ons opviel dat ondanks voldoende toe-

diening van vocht dehydratie en hyperelectrolytaemie niet verminderden. Bovendien steeg het s.g. van de urine die nog vrij rijkelijk werd geproduceerd, niet boven 1.007.

Om een afwijking in de tractus digestivus als oorzaak voor het sterk op de voorgrond staande braken uit te sluiten werd röntgenonderzoek van oesophagus, maag en darm verricht. Hierbij werden geen aanknopingspunten gevonden voor het bestaan van een oesophago-tracheale fistel, oesophagusstenose of divertikel, hernia hiatus oesophagi, pylorusstenose, malrotatie etc..

C. NADERE DIAGNOSTIEK VAN DIABETES INSIPIDUS

Vanzelfsprekend mogen er in urine of bloed geen afwijkingen gevonden worden die op een nierlijden zouden kunnen wijzen. Om het bestaan van het syndroom d.i. aan te tonen verricht men meestal een dorstproef, een Carter-Robbinsproef en pitressineproeven[65].

1. *een dorstproef.* Bij d.i. ziet men dat na een relatief kortdurende periode van dorsten de productie van urine met een laag s.g. aanhoudt terwijl een stijging van de lichaamstemperatuur en een relatief groot gewichtsverlies optreden. Deze verschijnselen gaan gepaard met een hyperelectrolytaemie.

2. *een Carter-Robbinsproef*[43]. Hierbij wordt na infusie van een hypertone zoutoplossing de diurese van water en de daarin opgeloste stoffen gemeten. Bij deze proef wordt de endogene antidiuretische activiteit onderzocht. Bij afwezigheid, zoals bij d.i. zal de diurese van water niet verminderen en het s.g. van de urine niet of nauwelijks stijgen.

3. *pitressineproeven.* Het grootste deel van de patiënten die aan d.i. lijden zijn pitressine-gevoelig. Dit betekent dat na toediening van hypophyse-achterkwabsextracten de verschijnselen van d.i. verminderen of verdwijnen. Bij n.d.i. is dit niet het geval. De proefopstellingen waarmede dit bewezen moet worden dienen echter met de nodige zorg gekozen te zijn.

ad 1. Wij voerden bij onze patiënt een dorstproef uit toen hij bijna vier en een halve maand oud was. Zijn hydratietoestand was bij het begin van deze proef zeker niet optimaal.

Het gewicht bij het begin van de proef bedroeg 4430 gram. In tabel 1 zijn de serumwaarden van Na, K, Cl, alkalireserve, ureum en totaal eiwit gegeven, zoals die 16 uur vóór de proef werden gevonden.

Vanaf 's ochtends zes uur kreeg patiënt geen vocht meer. Tevoren was om de drie uur 120 ml voeding toegediend. De urine werd continu opgevangen en om het kwartier werd de temperatuur rectaal gemeten.

Gedurende de eerste zes uren van de proef gebeurde er niet veel. De temperatuur daalde aanvankelijk nog iets (zie fig. 1). De urineproductie ging onverminderd door.

Na ongeveer acht uur dorsten begon de temperatuur iets te stijgen, terwijl de urineproductie tot dan toe 174 ml bedroeg. Lippen en huid waren niet droger dan bij het begin van de proef. De huidturgor was matig verlaagd.

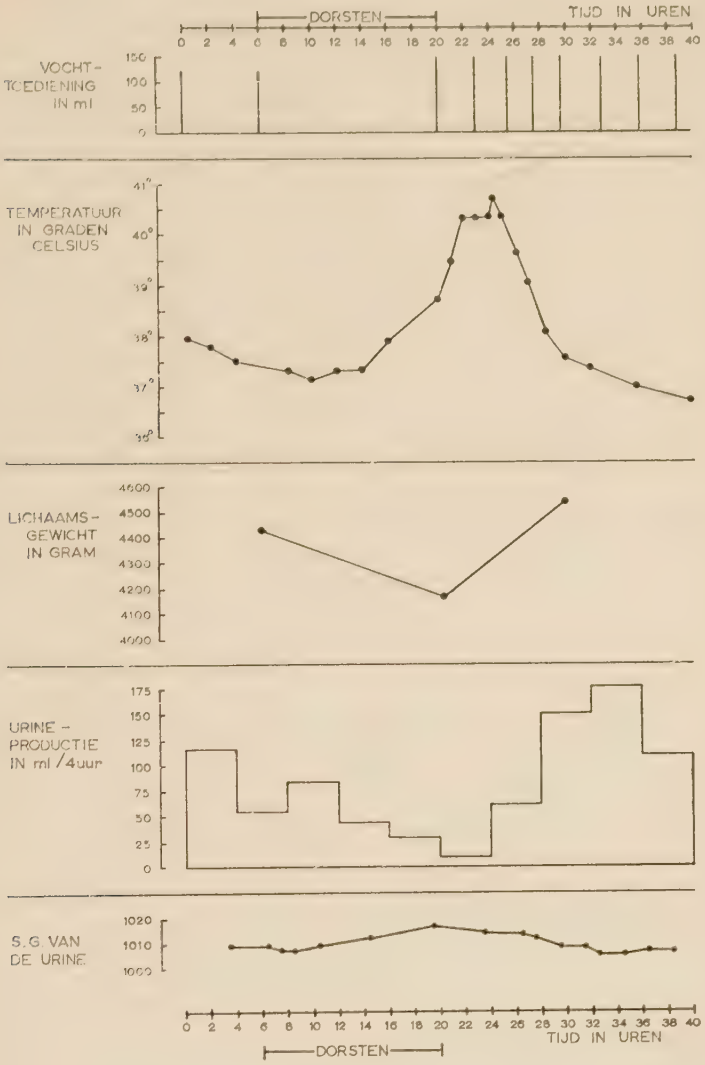


Fig. 1. Dorstproef op de leeftijd van 4½ maand.

's Avonds tussen 18 en 20 uur ging patiënt er bleker uitzien. Ook werd hij onrustig. De huidturgor verminderde nu duidelijk en de temperatuur ging snel stijgen. Tekenen van dorst toonde onze patiënt in het geheel niet.

Tegen het einde van de proef werd de patiënt snel en in toenemende mate

onrustig en prikkelbaar. Mede omdat GAUTIER en PRADER [98] bij hun patiënt tijdens de dorstproef convulsies waarnamen werd de proef om 20 uur, na 14 uren dorsten, afgebroken. Hun patiënt behield electro-encephalographische afwijkingen die zij als secundaire verschijnselen van deze dehydratie beschouwen.

In de laatste portie urine van onze patiënt bedroeg het s.g. 1.016. De totale urineproductie tijdens de dorstproef bedroeg 212 ml. Uitstel van vochttoediening leek ons onverantwoord. Door het ontbreken van tekenen van dorst moest de voeding per sonde worden toegediend.

De patiënt werd pas gewogen nadat de eerste voeding was toegediend. Het gewicht bedroeg toen 4170 gram.

Gedurende de gehele proef bleef de bloeddruk normaal.

De eerste vier uren na het staken van de proef bleef de temperatuur nog stijgen, hetgeen ons sterk verontrustte. Eerst nadat 300 ml vocht was toegediend daalde de temperatuur vrij snel en kwam de urineproductie weer op gang.

Het bloed voor laboratoriumonderzoek werd pas 45 minuten na het beëindigen van de proef en na de eerste vochttoediening afgenomen.

Tabel 1. *Bloedchemie 16 uur vóór en 45 minuten ná beëindigen van de dorstproef*

	16 uur vóór dorstproef	45 minuten ná dorstproef
Na	153 maeq/l	169 maeq/l
K	5.1 maeq/l	6.0 maeq/l
Cl	115 maeq/l	126 maeq/l
alkalireserve	26 maeq/l	25 maeq/l
Ureum	50 mg%	72 mg%
Totaal eiwit	8.1 g%	10.3 g%

De dorstproef leverde overigens nog de volgende gegevens op:

a. een gewichtsverlies van (bij in rekening brengen van 150 ml toegediend vocht) 4430 — (4170 — 150) = 410 gram.

In dezelfde tijd werd 212 ml urine geproduceerd, zodat het onmeetbare verlies ongeveer 200 ml zal zijn geweest. Tijdens de proef (gedurende 14 uur) daalde het totale lichaamsgewicht dus met ruim negen percent.

Uit de stijging van het totale eiwitgehalte van het serum zou kunnen blijken dat de extracellulaire ruimte (relatief) nog meer vocht had verloren.

b. het ureumgehalte van het serum steeg zonder eiwittoevoer duidelijk. Dit is waarschijnlijk te wijten aan eiwitcatabolisme gecombineerd met verminderde glomerulusfiltratie (zie hoofdstuk *X*).

c. de rectaal gemeten lichaamstemperatuur liep tot gevaarlijk hoge waarden op (zie fig. 1).

d. de urineproductie ging door, zelfs in deze sterk gedehydreerde toestand. Wel werden de porties kleiner, maar het s.g. van de urine steeg niet veel en bereikte slechts een waarde van 1.016 (zie fig. 1). Een gezond vier en een halve maand oud kind zal na dorsten een hoger s.g. van de urine bereiken (zie hoofdstuk IX). Zelf observeerden wij een sterk uitgedroogde zuigeling van nog geen vier maanden oud die urine produceerde met een s.g. van 1.032.

e. hoewel eerst $\frac{3}{4}$ uur na de toediening van vocht, dus na het hoogtepunt van de dehydratie, de electrolytconcentraties werden bepaald bleken het Na- en Cl-gehalte van het serum duidelijk boven de beginwaarde te zijn gestegen (zie tabel 1). Uit deze tabel kan worden geconcludeerd dat ondanks het renale chloorverlies de chlorideruimte met ongeveer 10 percent is afgenomen. De retentie van Cl uit de voeding van 06.00 uur mag nl. worden verwaarloosd.

De conclusie is dat de dorstproef bij onze patiënt duidelijk pathologisch uitviel. Wij menen bovendien dat de dorstproef bij deze patiënten gevaarlijk is en onder nauwlettende controle moet worden uitgevoerd en tijdig afgebroken.

ad 2. Wij wilden deze proef niet doen omdat hierdoor de bestaande hyperelectrolytaemie nog zou worden versterkt. Temeer omdat de laatste jaren herhaaldelijk is gewezen op het verband tussen hyperelectrolytaemie en irreversibele cerebrale verschijnselen [49, 55, 84, 142, 143, 195, 242, 251]. De dorstproef had ons reeds voldoende steun gegeven voor de diagnose.

ad 3. Patiënten die aan diabetes insipidus lijden kunnen al of niet gevoelig zijn voor pitressine. Een normale reactie op toediening van pitressine is afneming van de diurese en stijgen van het s.g. van de urine.

Het is à priori denkbaar, dat een geringe gevoeligheid voor pitressine door onrijpheid van de nier zou worden veroorzaakt. Daarom hebben wij gedurende de eerste 10 levensmaanden enkele malen een pitressineproef uitgevoerd. Ter controle van de werkzaamheid van het gebruikte preparaat werden steeds gelijktijdig en op dezelfde wijze (intramusculair, subcutaan of intraveneus) bij een controle-kind van ongeveer dezelfde grootte en leeftijd soortgelijke pitressineproeven uitgevoerd. Temperatuur en vochtigheid van de omgeving werden constant gehouden. Het gebruikte preparaat was een waterige oplossing van pitressinetannaat (Parke-Davis).

De controle-kinderen waren opgenomen voor habitueel braken, rumineren en bronchiolitis. Zij waren klachtenvrij en stonden op het punt uit het ziekenhuis te worden ontslagen. Bij geen van deze kinderen bestond enige aanleiding om aan een nier- of stofwisselingsziekte te denken.

In totaal werden met deze proefopstelling tussen de leeftijd van vier en

een halve en tien maanden vijf pitressineproeven bij onze patiënt uitgevoerd (zie tabel 2).

Bij het beoordelen van de resultaten van de pitressineproeven ontbrak het ons aan normale rythmepatronen voor de diurese van kinderen van deze leeftijd. Dit bemoeilijkt de beoordeling.

Over het rythmepatroon van de diurese van onze patiënt waren wij volledig ingelicht. Gedurende twee perioden van elk 18 dagen hadden wij bij hem het diuresepatroon bepaald, terwijl hij op een rythmedieet stond.

Voor de controle-kinderen was dit niet mogelijk. Wij moesten ons bij hen tevreden stellen met een bepaling van het „rythmepatroon" gedurende de voorafgaande twee dagen. De controle-kinderen kregen geen rythmedieet. De uniformiteit van de bevindingen bij deze groep van kinderen lijkt het gebruik hiervan te rechtvaardigen.

Tabel 2. *De invloed van pitressinetoediening op diurese en s.g. van de urine bij patiënt en bij controle-kinderen*

	Diagnose	Leeftijd in maanden	Gewicht in gram ten tijde van de proef	Hoeveelheid in eenheden en wijze van toediening van pitressine	Vermindering van de diurese in % t.o.v. die in de inloopperiode	Gemiddeld s.g. van de urine vóór pitressinetoediening	Hoogste s.g. van één van de drie 2-uurs porties na pitressinetoediening
patiënt	n.d.i.	4½	4250	0.5 subcutaan	0	1.007	1.007
controle A	reconvalescent	4	5800		85	1.013	1.020
patiënt	n.d.i.	4½	4280	2.5 intramusculair	0	1.008	1.007
controle B	reconvalescent	5	5700		100	1.016	1.025
patiënt	n.d.i.	5	4700	5 intramusculair	0	1.005	1.005
controle C	reconvalescent	5½	6120		100	1.013	1.030
patiënt	n.d.i.	8¼	5900	0.5 intraveneus	0	1.006	1.006
controle D	reconvalescent	7	6250		100	1.010	1.020
patiënt	n.d.i.	10	6300	0.1 intramusculair	0	1.007	1.007
controle E	reconvalescent	8	6200		100	1.014	1.021

Om ook de controle-kinderen zo weinig mogelijk te belasten werd de pitressineproef als volgt uitgevoerd:

a. De urine van onze patiënt en van de controle-kinderen werd 's ochtends tussen vijf en negen uur in twee-uurs porties opgevangen. Deze porties dienden als controle. Onze patiënt stond op een rythmedieet, waarop hij in de genoemde periode de grootste diurese bleek te hebben.

De diurese van de controle-kinderen bleek in dit zelfde tijdsbestek juist het kleinst te zijn. Zij stonden niet op een rythmedieet. Om negen uur werd hen om de diurese op te voeren bovendien 100 ml water toegediend.

b. Om negen uur werd aan onze patiënt en de controle-kinderen pitressine toegediend. De urine werd tussen negen en 15.00 uur in twee-uursporties opgevangen.

Een afneming van de diurese zou aldus bij onze patiënt het gemakkelijkst, bij de controle-kinderen het moeilijkst worden verkregen.

In tabel 2 zijn de resultaten van de vijf gecombineerde pitressineproeven samengevat.

Het blijkt uit tabel 2 dat onze patiënt na pitressinetoediening nooit een vermindering van de diurese of een stijging van het s.g. van de urine kreeg. Dit kan, zij het ten dele, nog worden toegeschreven aan de proefopstelling. De controle-kinderen daarentegen toonden de eerste twee uren na de injectie een diuresevermindering van tenminste 85 %, terwijl het s.g. van de urine met tenminste 0.007 toenam in een periode dat men anders juist een verhoogde diurese met een verlaging van het s.g. van de urine kon verwachten. De afneming van de diurese is bij de controle-kinderen des te overtuigender als men bedenkt dat normale kinderen van deze leeftijd in staat zijn het extra toegediende water snel uit te scheiden (zie hoofdstuk IX).

Ook injecties kunnen een invloed hebben op de diurese en het s.g. van de urine. De mededeling van McCance [169] dat pijnlijke gewaarwordingen vergrote afgifte van antidiuretisch hormon ten gevolge kunnen hebben en de waarneming van Vesterdal en Tudvad [232] dat pijnprikkels een verlaagde glomerulusfiltratie kunnen geven (zie hoofdstuk IX) dragen er slechts toe bij dat de diurese af zal nemen en het s.g. van de urine zal stijgen.

Zelfs met een dosis van vijf eenheden intramusculair werd bij onze patiënt geen duidelijke invloed op de diurese en het s.g. gezien. De genoemde dosis van vijf eenheden komt overeen met 17.8 eenheid per m^2 lichaamsoppervlak. Dit is een zeer hoge dosis en er traden dan ook zowel bij onze patiënt als bij het controle-kind duidelijk toxische verschijnselen op in de vorm van bleekheid, onrust, huilen en stijging van de bloeddruk. Normale kinderen van deze leeftijd reageren op een dosis van 0.1 eenheid per m^2 lichaamsoppervlak [120] zeer duidelijk. De ongevoeligheid van onze patiënt voor pitressine is dus zeker niet toe te schrijven aan zijn leeftijd.

De conclusie is dat onze patiënt niet reageert op pitressine.

De diagnose nephrogene diabetes insipidus is daarmede gerechtvaardigd en wordt door de bevindingen van de daarop volgende, nu reeds ruim twee en een half jaar durende, observatie bevestigd (zie hoofdstuk III).

HOOFDSTUK V

BESPREKING VAN ONZE PATIËNT AAN DE HAND VAN ENKELE KLINISCHE EN BIOCHEMISCHE WAARNEMINGEN

Het langdurige verblijf in de kliniek en de controle na ontslag uit de kliniek stelden ons in staat het beloop van de ziekte en de ontwikkeling van de patiënt onder invloed van de behandeling tot de leeftijd van ruim twee jaar na te gaan.

In dit hoofdstuk zal eerst worden ingegaan op de voeding en de therapie van onze patiënt. De daarbij ondervonden moeilijkheden en de wijze van bestrijding komen ter sprake. Ook de eisen waaraan de samenstelling van de voeding van jeugdige lijders aan n.d.i. moet voldoen worden vermeld. De maatstaven waarmede op meer of minder eenvoudige wijze de hydratietoestand van de patiënt kan worden beoordeeld worden besproken.

Het verloop van een aantal verschijnselen — de hyperelectrolytaemie, de somatische ontwikkeling en de obstipatie — onder invloed van de ingestelde behandeling wordt besproken.

De reactie van de lichaamstemperatuur van onze patiënt tijdens een aantal proefnemingen wordt nagegaan.

Een aantal waarnemingen betreffende de renale aldosteronexcretie, de electrophoretische verdeling van de serumeiwitten en het lipidengehalte van het serum worden vermeld.

Tenslotte wordt de mentale ontwikkeling van onze patiënt gedurende de eerste twee en een halve levensjaren nader beschouwd. Dit gebeurt aan de hand van in die periode verrichte testonderzoekingen.

A. VOEDING EN THERAPIE

1. GEVAAR VAN NORMALE VOEDING BIJ ZUIGELINGEN DIE AAN N.D.I. LIJDEN

Men neemt aan dat bij n.d.i. de facultatieve terugresorptie van water gestoord is en dat de polyurie zelf geen nadelige gevolgen veroorzaakt. Het is echter niet bewezen, dat met de vergrote productie van urine geen verbindingen verdwijnen die de ontwikkeling van het individu beïnvloeden.

Het doel van de uiteraard symptomatische behandeling van patiënten lijdende aan n.d.i. is het normaliseren van de hyperelectrolytaemie bij een normale opbouw van de lichaamscompartimenten. Men heeft bij n.d.i. waargenomen dat ontwikkeling van het dorstgevoel bij het ouder worden gepaard gaat met het verdwijnen van de hyperelectrolytaemie mits aan de

polydipsie wordt toegegeven. Tegelijkertijd verbetert dan de algemene conditie [72, 99, 145]. Dit konden wij bij onze patiënt omstreeks de leeftijd van twee jaar ook waarnemen.

Toch blijven de patiënten in somatische en meer nog in mentale ontwikkeling achter, [72, 99, 145]. Het is waarschijnlijk dat de veranderingen in de water- en zouthuishouding gedurende de periode van dehydratie de oorzaak zijn van of bijdragen tot deze vertraagde ontwikkeling. Het is bekend dat hyperelectrolytaemie soms tot ernstige irreversibele neurologische complicaties kan lijden [49, 55, 84, 142, 143, 195, 242, 251]. GAUTIER en PRADER [98] zagen op het einde van de dorstproef bij hun patiënt convulsies ontstaan. Het epileptische beeld dat daarna op het electro-encephalogram werd gevonden, meenden zij als een gevolg van deze verschijnselen te moeten opvatten.

Hoewel bij onze patiënt zulke neurologische verschijnselen niet zijn opgemerkt, moest er toch rekening mee worden gehouden, dat ze kunnen ontstaan.

Hoe sneller normo-electrolytaemie of minder ernstige hyperelectrolytaemie tot stand komt des te beter is de mentale prognose [241, 248, 249]. Het is daarom van grote betekenis bij deze patiënten dit tot stand te brengen.

Bij hypertonische dehydratie ontstaat normaliter dorst. Bij zuigelingen die aan n.d.i. lijden blijft het dorstgevoel om onbekende redenen uit. Men moet dus, hoewel het gedrag van het kind er op het eerste oog niet om vraagt, toch aan de voor zijn leeftijd normale voeding extra water toevoegen.

2. MOEILIJKHEDEN BIJ HET VOEDEN VAN ONZE PATIËNT EN DE DAARVAN MOGELIJKE OORZAKEN

Een snel normaliseren van de bloedchemie met intraveneuze vochttoediening is meestal gevaarlijk. GAUTIER en SIMPKISS [99] menen echter uit een onderzoek van patiënten met n.d.i. te mogen concluderen dat dit gevaar daarbij niet bestaat. Het herstellen van de bloedchemie langs intraveneuze weg bij n.d.i. in de zuigelingenleeftijd heeft echter slechts tijdelijk succes omdat na beëindiging van de infusie een normohydratie langs orale weg bij de polyurie en het ontbreken van het dorstgevoel niet gehandhaafd kan blijven. Daarom moet de hyperelectrolytaemie op de duur langs orale weg geforceerd worden bestreden.

Bij onze patiënt werd daarom aan de normale voeding regelmatig opklimmende hoeveelheden extra water toegevoegd (zie fig. A). Het voeden ging in het begin zeer moeilijk. Ook een normale hoeveelheid voeding weigerde het kind. Daardoor moest de eerste weken vrijwel uitsluitend sondevoeding worden gegeven. Met een orale „dauersonde" nam het braken weer toe. Toch zijn met deze methode wel goede resultaten geboekt [157].

Wij hebben daarom intermitterende sondevoeding toegepast waarmede het braken het minst optrad. Op de leeftijd van zes maanden toen geen sondevoeding meer noodzakelijk was, bleef het kind af en toe direct na de voeding flink braken. Met verhoging van de hoeveelheid toegediend water nam de

braakneiging steeds tijdelijk toe. Ook bij het doormaken van intercurrente infectie (otitis media) nam de frequentie van het braken duidelijk toe (zie fig. A.) Het braken was tot de leeftijd van 18 maanden dan ook een struikelblok bij het tot stand brengen van normohydratie.

De oorzaak van dit braken, en tevens het tussen door altijd bestaande „mondjes braken", menen wij als volgt te kunnen verklaren door:

a. *de afwezigheid van een dorstgevoel*

Onze kennis ten aanzien van de ontwikkeling van het dorstgevoel bij zuigelingen is vrijwel nihil. FANCONI [79] heeft hierover steunende op de onderzoekingen van VERNEY [227] een hypothese opgesteld. De osmoreceptoren, die bij volwassenen al op geringe schommelingen van de osmotische druk van de extracellulaire vloeistof reageren, zouden bij sommige zuigelingen gedurende de eerste levensdagen onvoldoende reageren op schommelingen van de osmotische druk tengevolge van hun nog niet „gerijpt" zijn. Men kan echter deze „onrijpheid" behalve in de osmoreceptoren ook zoeken in het „dorstcentrum" zelf of in de prikkels die de osmoreceptoren naar het „dorstcentrum" uitzenden wanneer de osmotische druk verandert. FANCONI spreekt van een diabetes insipidus hyperchloremicus occultus.

Het is echter ons inziens ook mogelijk dat gedurende de eerste levensphase van deze patiënten het dorstgevoel wel rijpt, maar dat door de verzetssituatie die ontstaat door het opdringen van de grote hoeveelheid waterige voeding dit niet tot uiting komt (anologie met nerveuze anorexie). Het lijkt ook mogelijk dat de achterstand in de mentale ontwikkeling een apathie tot gevolg heeft, die gepaard gaat met een schijnbare onwil tot drinken. Het is niet uitgesloten dat deze factoren de oorzaak zijn van het uiteenlopen van het tijdstip waarop de diverse auteurs bij hun patiënten het dorstgevoel zagen optreden.

b. *de afkeer van normale zuigelingenvoeding*

Onze patiënt kreeg aanvankelijk normale voeding. Deze normale voeding heeft echter voor een patiënt met een dergelijk lijden een te hoge osmolaire concentratie (zie dit hoofdstuk onder A 4). Om de invloed daarvan te elimineren werd hem tussen de voedingen door extra water gegeven. Na enige tijd bleek dat hij het water gemakkelijker accepteerde dan de melkvoeding. Daarom werd na enige weken het extra water aan de melkvoeding toegevoegd. Hiermede verminderde het braken.

MARRIOTT [165] geeft aan dat hypertonische dehydratie gepaard gaat met afgenomen speekselvloed, waardoor bij slikken (droge keel) gemakkelijk braken optreedt. Het is denkbaar dat een waterrijke voeding tot op zekere hoogte de speekselvloed remplaceert. Normaal speeksel is eveneens hypotonisch [97].

Het is mogelijk dat bij brakende patiënten met n.d.i. de afkeer voor onverdunde melkvoeding gezien moet worden als een beschermend mechanisme tegen een watertekort (hyperelectrolytaemie).

c. *de beperkte capaciteit van de maag*

Braken bij overlading van de maag met vocht kan als een soort overloopmechanisme worden gezien. Overigens neemt de capaciteit van de maag onder invloed van grotere hoeveelheden voeding toe.

Het leek ons raadzamer frequente en kleine voedingen te geven dan weinig frequente en grote voedingen. Daarmede werd echter de rust van de patiënt verstoord hetgeen op zichzelf een oorzaak kan zijn van braken. Frequente voeding vormt bovendien een voortdurende belasting van de maag. Dit kan tezamen met braken aanleiding geven tot gastritis.

d. *gastritis*

Onze patiënt toonde bij ernstig braken inderdaad een duidelijke gastritis met productie van veel maagslijm waarin leucocyten werden waargenomen. De gastritis op haar beurt bevorderde het braken. Maagspoelen doorbrak steeds deze circulus vitiosus.

e. *neuropathie*

Onze patiënt toonde — vooral gedurende de eerste maanden van opneming — symptomen van neuropathie volgens de criteria van HAVERKAMP BEGEMANN [118] en FRETS- VAN BUUREN [92]. Deze waren: veel huilen, weinig slapen, onrust schrikachtigheid, protestreacties op verandering van voeding.

MCCANCE [30] vermeldt dat bij hypertonische dehydratie bepaalde karaktertrekken worden versterkt. Dit kan bij onze patiënt hebben bijgedragen tot het optreden van genoemde neuropathe symptomen.

Zoals gezegd hebben wij getracht het braken zoveel mogelijk te beperken door frequent gecombineerd voeding en water en verdeeld over 24 uur, toe te dienen. Daarbij was het van zeer grote betekenis dat de voeding zoveel mogelijk door één verpleegster werd gegeven. Dit is in de Leidse kinderkliniek altijd gebruikelijk wanneer bij een zuigeling of jonge kleuter langdurige opneming te voorzien valt of bij voedingsproblemen. Bij langdurige opneming behoeft het kind bij afwezigheid van de moeder voor een normale ontwikkeling de band met één volwassene tot stand te kunnen brengen. Bij een patiënt met voedingsmoeilijkheden en langdurige opneming is verpleging door één verzorgster gewenst omdat dan vaak speciale technische vaardigheid een grote rol speelt.*

Op de leeftijd van ongeveer één jaar braakte onze patiënt bij een totale dagelijkse vochthoeveelheid van twee liter nauwelijks meer. Op deze leeftijd werden voor het eerst tekenen van dorstgevoel opgemerkt.

* Indien bij een patiënt een dergelijke gedragslijn is gevolgd dan wordt het kind eerst dan ontslagen indien het weer een goede band met zijn moeder of verzorgster heeft opgebouwd. Dit houdt in dat de moeder of verzorgster vóór ontslag weer nauw bij verpleging en verzorging wordt ingeschakeld.

3. DE VOEDING VAN ONZE PATIËNT

Het is na het voorafgaande duidelijk dat een normale zuigelingenvoeding voor een jonge patiënt met n.d.i. ongeschikt is. De voedingsregeling wordt in dit hoofdstuk onder A 4 gemotiveerd.

Hier volgt een globaal overzicht van de voeding van onze patiënt gedurende de eerste 24 levensmaanden.

De totale toegediende vochthoeveelheid, de frequentie van het braken alsmede de groeicurve zijn af te lezen in fig. A.

De gebruikelijke toevoeging van vitaminen aan het zuigelingen- en kleuterdieet wordt niet vermeld.

Het aantal per kilogram lichaamsgewicht toegediende calorieën bedroeg in de eerste zes levensmaanden 110 tot 125, van zes tot 12 maanden 105 à 115 en na het eerste levensjaar ongeveer 100 calorieën. Dit werd vooral bereikt door koolhydraattoevoeging. (saccharose en zetmeel).

Na opneming kreeg de patiënt voorlopig karnemelk met vijf percent suiker, anderhalf percent rijstebloem en anderhalf percent vet (Farilacid I Nutricia). De koolhydraten werden daarin snel uitgebreid. Er werd in opklimmende hoeveelheden extra water toegevoegd (zie fig. A).

Op de leeftijd van zes en een halve maand werd de voeding om de hyperelectrolytaemie beter te kunnen bestrijden met zoutarme melk (Nutricia) bereid. Omdat zoutloze melk deficiënt is aan folinezuur, voegden wij deze nutriënt extra toe. Ongeveer tezelfder tijd werd begonnen met het geven van zoutloos middageten.

Toen hij negen maanden oud was en de toestand op de zoutarme, koolhydraatrijke voeding nauwelijks verbetering had gegeven, werd de eiwithoeveelheid in de voeding verminderd. De osmotisch-actieve eindproducten (hoofdzakelijk ureum) van een voeding worden voor een belangrijk gedeelte bepaald door eiwittoediening. Deze producten veroorzaken een groot waterverlies met de urine. Onlangs wezen GAUTIER en SIMPKISS [99] erop dat bij hun patiënten een drastische vermindering van de eiwittoediening resulteerde in een betere hydrering. Deze maatregel werd echter gevolgd door gewichtsverlies. De vertraging van de ontwikkeling en de ziektebeelden die ontstaan ten gevolge van langdurige eiwitdeficiënte voeding bij het jonge zich ontwikkelende kind weerhielden ons ervan rigoureuze eiwitbeperking door te voeren.

Wij overwogen aanvankelijk het kind moedermelk te geven. Door allerlei omstandigheden werd daarvan — naderhand bezien — te vlot vanaf gezien. Moedermelk is een voeding die een lage „solute output" oplevert.

Met deze voeding die een eiwitgehalte van twee gram per kilogram lichaamsgewicht bevatte werd een normalisatie van de hyperchloraemie en hypernatriaemie nog niet verkregen. Het s.g. van de urine daalde echter van gemiddeld 1.007 tot 1.005.

De patiënt groeide inmiddels wel (zie fig. A) maar bleef duidelijk in gewicht en lengte onder de derde percentile van de Boston-curve. De punten die het lichaamsgewicht in fig. A weergeven werden verkregen door de gemiddelde gewichtstoeneming per halve maand te bepalen. Dit is gedaan omdat de dagelijkse gewichtslijn zeer grillig verliep ten gevolge van de snel wisselende hydratietoestand.

Omstreeks de leeftijd van anderhalf jaar werd het dorstgevoel duidelijker. De toegediende hoeveelheid water kon nu snel worden vergroot.

Toen hij 20½ maand oud was en de vochtopneming ongeveer vijf liter per dag bedroeg, werd de hoeveelheid eiwit van twee gram op één en een kwart gram per kg lichaamsgewicht gebracht. Voor het eerst trad toen normo-electrolytaemie op (zie fig. A), en daalde het s.g. van de urine tot gemiddeld 1.002. Hij groeide toen echter niet meer. Daarom werd hem na één maand opnieuw twee gram eiwit per kg lichaamsgewicht toegediend. Hierop nam hij weer in gewicht toe onder handhaving van de normo-electrolytaemie. De totale vochtopneming bedroeg toen eveneens nog vijf en halve liter per dag.

Toen hij 24 maanden oud was kwam zijn gewicht voor het eerst boven de derde percentile van de Boston-curve (zie fig. A).

Op de leeftijd van ruim 26 maanden werd een proef genomen met loslaten van het dieet. Patiënt ging toen ongeveer zeven liter water per dag drinken. Hierbij trad toch weer een lichte hyperelectrolytaemie op.

4. MAATREGELEN VOOR HET VERKRIJGEN C.Q. HANDHAVEN VAN NORMOHYDRATIE

Uit het voorafgaande is gebleken dat op drie manieren een toestand van normohydratie kan worden bereikt. Men kan bij deze patiënten

de watertoediening verhogen,

de osmotisch-actieve eindproducten van de stofwisseling verlagen,

of beide.

Wij kozen het laatste.

De normale hydratietoestand wordt beoordeeld naar:

1. het s.g. van de urine
2. het temperatuurbeloop (zie dit hoofdstuk onder E)
3. routinebepalingen van serumelectrolyten (zie dit hoofdstuk onder B).

ad 1. MACDONALD [160], GAUTIER en PRADER [98] en GAUTIER en SIMPKISS [99] verkregen bij hun patiënten normo-electrolytaemie met normohydratie, wanneer in plaats van melkvoeding een gelijk volume vijf percent glucose in water werd gegeven. Het s.g. van de urine daalde in de proefopstelling van MACDONALD tot 1.001. Uit deze waarnemingen blijkt het belang van de verschuiving ten gunste van water in de verhouding van water tot osmotisch-actieve

producten in de voeding. Deze grote waterdoorstroming stelt de nier in staat de osmotisch-actieve eindproducten van de stofwisseling uit te scheiden. Dit blijkt o.a. ook uit het normaal worden van het ureumgehalte van het bloed.

Het percentage van het glomerulusfiltraat dat onder invloed van antidiuretisch hormon wordt teruggeresorbeerd is niet bekend. De oorzaak hiervan ligt in het feit dat er in de distale tubulus een zekere passieve terugresorptie van water kan plaats hebben. Ten gevolge van verschillen in osmotische concentratie tussen de inhoud van het tubuluslumen, het bloed en de lichaamsvloeistoffen treedt hier passieve verschuiving van water op. Vooral als er hyperelectrolytaemie bestaat zal passieve terugresorptie van water optreden. Dit zou een reden kunnen zijn waarom dorstende patiënten met n.d.i. of d.i. een, ten opzichte van normale lichaamsvloeistoffen, hypertonische urine kunnen vormen. Shannon [207] had dit reeds bij dierproeven gevonden.

Gautier en Prader [98] en Gautier en Simpkiss [99] stelden uit hun gegevens een regel op voor de maximale osmotische concentratie die de urine van een lijder aan n.d.i. kan hebben om normo-electrolytaemie en een normohydratie te kunnen handhaven. Empirisch kwamen zij tot een osmotische concentratie van de urine van 90 mosmol/l.

Wij hanteerden als maatstaf voor het aan de voeding extra toe te voegen water om practische redenen vooral het s.g. van de urine, bepaald met een densimeter. Wij hielden daarbij rekening met de eiwitopneming met het diëet (ureumproductie). Deze laatste factor was na de leeftijd van negen maanden door de eiwitbeperking van het diëet gering. Als doel stelden wij ons het s.g. van de urine beneden of op 1.002 te brengen. Dit lukte toen de patiënt bijna twee jaar was.

ad 2. Bepaling van het s.g. van de urine was dus het baken waarop de toediening van extra water aan de voeding werd geregeld. Daarnaast was de om de drie uur opgenomen lichaamstemperatuur ook een indicator. De lichaamstemperatuur is vooral bij deze patiënten niet zulk een betrouwbare maatstaf ter beoordeling van de hydratietoestand. Zij zijn nl. vrij thermolabiel zodat naast de toegediende vochthoeveelheid ook de omgevende temperatuur bepalend zijn voor de lichaamstemperatuur. Vooral de variaties die liggen in de nabijheid van de normale lichaamstemperatuur zijn hierdoor moeilijk te interpreteren. Deze interpretatie werd bovendien bemoeilijkt omdat onze patiënt in een koele omgeving werd verpleegd (zie dit hoofdstuk onder E).

ad 3. De serumelectrolyten konden uiteraard minder frequent inlichtingen geven over de hydratietoestand van onze patiënt. In het begin van de opneming werden bijna dagelijks Na en Cl in het serum bepaald. De gevonden waarden waren mede bepalend voor het extra toe te dienen water.

B. SERUMELECTROLYTEN

De serumelectrolyten van onze patiënt werden tijdens het verblijf in de kliniek frequent en later regelmatig vervolgd. De Ca-, P-, K-, en alkalireserve waarden van het serum en de pH van het bloed waren steeds normaal (zie fig. A).

Bij opneming waren de Na- en Cl-waarden van het serum ieder ongeveer 10 maeq/l verhoogd. Bij de dorstproef (zie hoofdstuk IV) stegen deze waarden ruim 25 maeq/l boven de normale gehalten. De verhoging van Na- en Cl-concentraties liepen vrijwel parallel. Dit maakt het begrijpelijk dat de alkalireserve en de pH van het bloed steeds normaal waren (zie fig. A).

Het duurde bijna twee jaar voordat met de diëtetische maatregelen het Na- en Cl-gehalte van het serum normaal werden. Vooral na de 18de levensmaand, toen de vochttoevoer uitgebreid kon worden tot boven vier liter per dag, trad een duidelijke tendens op tot stabilisatie op normaal niveau. Dit komt overeen met de ervaringen van GAUTIER en SIMPKISS [99].

C. SOMATISCHE ONTWIKKELING

Bij n.d.i. is achterblijven in somatische ontwikkeling regel. Ook bij onze patiënt is dit het geval (zie fig. 2). Toch hebben wij de mogelijkheid dat hiertoe andere ziekten aanleiding zouden kunnen geven nagegaan.

De overige oorzaken van achterstand in lichamelijke groei zijn in volgorde van frequentie:

1. constitutionele dwerggroei
2. cardiale dwerggroei
3. intestinale dwerggroei
4. hepatogene dwerggroei
5. pulmonale dwerggroei
6. endocrinologische stoornissen
7. skeletafwijkingen
8. voedingsdeficiënties
9. recidiverende infecties
10. renale dwerggroei.

ad 1. Constitutionele dwerggroei

Het is begrijpelijk dat er een verband bestaat tussen de lengte van het kind en die van zijn ouders. De vader van onze patiënt meet 166 cm en de moeder 155 cm. Beide waarden liggen beneden de gemiddelde lengte van de Nederlandse bevolking (Naar gegevens van het N.I.P.G. te Leiden).

In de verdere familie kon tot vier generaties terug niemand gevonden worden die opvallend klein was geweest.

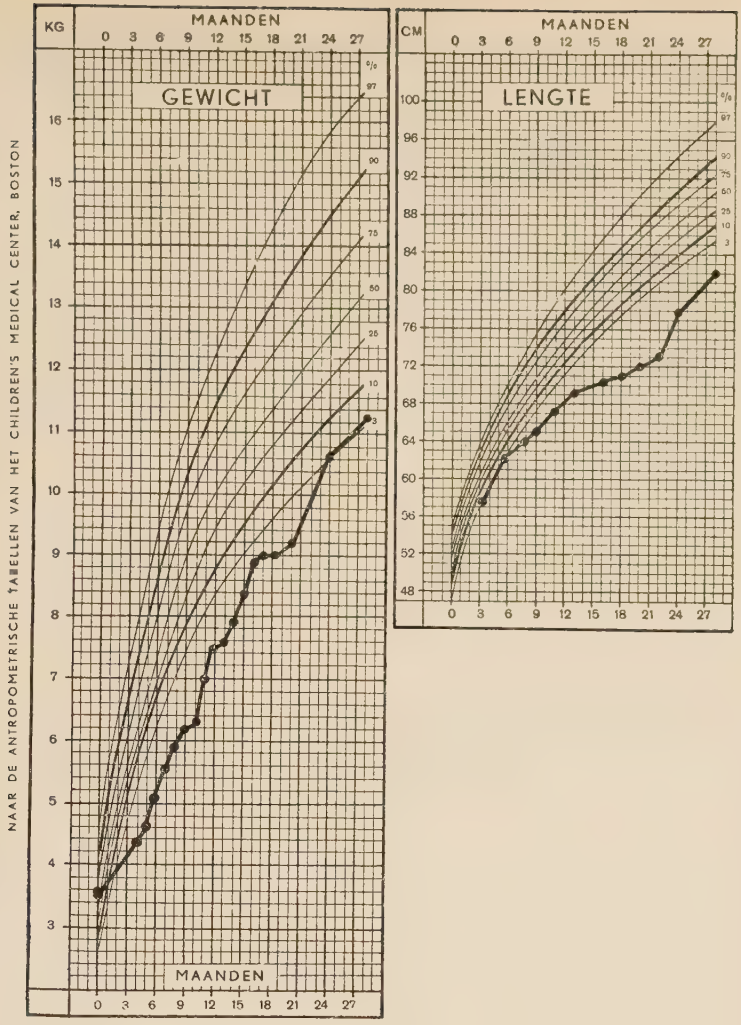


Fig. 2. Verloop van lengte en gewicht

ad 2. Cardiale dwerggroei

Bij physisch-diagnostisch en röntgenologisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden die op het bestaan van een vitium cordis zouden kunnen wijzen. Het electrocardiogram was steeds normaal.

ad 3. Intestinale dwerggroei

Onze patiënt had obstipatie. Deficiënties ten gevolge van diarrhee zijn dus uit te sluiten. De vetresorptiecoëfficient bepaald volgens VAN DE KAMER [137] bedroeg 96 percent, hetgeen een normale waarde is.

De eiwit„resorptie"coëfficient bepaald uit eiwitopneming en enterale stikstofexcretie tijdens een periode waarin niet werd gebraakt, bedroeg 91 percent. Als normaalwaarden gelden in de Leidse Kinderkliniek 87 tot 92 percent.

Een orale glucosebelastingscurve was normaal.

ad 4. Hepatogene dwerggroei

Bij physisch-diagnostisch onderzoek van onze patiënt bleken lever en milt niet in grootte veranderd. De leverfunctieproeven (alkalisch phosphatase, bilirubinegehalte van het serum, titratie van Gros, thymoltroebelingstest, cholesterolgehalte en veresteringspercentage, intraveneuze galactosebelasting en broomsulphaleïneproef) vielen normaal uit. De urine was steeds vrij van urobiline en urobilinogeen.

ad 5. Pulmonale dwerggroei

Infecties van de longen werden niet waargenomen. De röntgenfoto's van de longen gaven geen aanwijzingen voor het bestaan van longanomalieën.

ad 6. Endocrinologische stoornissen

Het röntgenologisch onderzoek van de schedel, het oogfundusonderzoek en biochemische bepalingen op endocrinologisch gebied leverden geen afwijkingen op. Het gehalte aan serumeiwit gebonden jodium bedroeg 5.6 γ percent.

De tanddoorbraak begon op de leeftijd van zeven maanden en de daarop volgende tanderupties geschiedden op de gebruikelijke leeftijd en in normale volgorde.

De skeletleeftijd gemeten aan het verschijnen van de beenkernen van de handwortelbeentjes ontwikkelde zich wat grillig, doch was zeker niet vertraagd. Vergeleken met de gegevens volgens GREULICH-PYLE [111] bleek dat de kern van het os capitatum op tijd aanwezig was. De kern van het os triquetrum verscheen reeds op de leeftijd van zeven en halve maand. Daarentegen werd de kern van het os hamatum pas op negen en halve maand zichtbaar. De distale kern van de radius kwam normaal op de leeftijd van 14 maanden te voorschijn.

Van een vertraagd verschijnen van de beenkernen van het handwortelskelet is dus geen sprake.

ad 7. Skeletafwijkingen

Op de skeletfoto's werden geen afwijkingen gezien die verdacht waren voor chondrodystrophie of andere botziekten.

ad 8. Voedingsdeficiënties

Een voedingsdeficiëntie kan tot vertraagde groei leiden. Door het somtijds vele braken van onze patiënt is het mogelijk, dat deze factor mede een oorzaak is voor de vertraagde somatische groei. Daar onze patiënt een vrij groot volume voeding (veel extra water bevattend) toegediend kreeg, was het percentuële verlies aan voedsel door braken echter gering. Dat er aldus nauwelijks maagsap verloren ging moge blijken uit de K-, Cl-, alkalireserve en pH-waarden in fig. A. Toch kan overwogen worden dat het normaal blijven van deze waarden bevorderd kan zijn door het relatief hoge K-gehalte van de voeding.

De groeivertraging kan moeilijk veroorzaakt zijn door tekort aan eiwit in de voeding. Tot de leeftijd van negen maanden was het eiwitgehalte van de voeding vier tot vijf gram per kilogram lichaamsgewicht. Daarna bedroeg dit twee gram, behalve gedurende een maand toen het één en een kwart gram was.

In fig. A is bovendien te zien dat vanaf de leeftijd van negen maanden, toen twee gram eiwit per kilogram lichaamsgewicht werd toegediend, geen verandering in de groeilijn is waar te nemen.

ad 9. Recidiverende infecties

Recidiverende infecties kunnen aanleiding geven tot achterstand in groei. Bij onze patiënt traden enkele malen lichte infecties op (zie fig. A), die echter de bezinking en het bloedbeeld niet beïnvloedden. Deze infecties zullen niet van invloed geweest zijn op de groei van onze patiënt.

ad 10. Renale dwerggroei

Bij diverse — vooral progressief verlopende — nierziekten in de kinderleeftijd wordt dwerggroei vermeld. Daarbij worden meestal afwijkingen in de urine (eiwit, sediment, glucose) of op ander gebied (tensie, calcium- en phosphaatgehalte van het serum) gevonden. Mogelijk is de dwerggroei die bij n.d.i. optreedt ook renaal van oorsprong.

Samenvattend kan worden gezegd dat de groeiachterstand bij deze patiënt met n.d.i. waarschijnlijk een kenmerk van de ziekte is (renale dwerggroei). De oorzaak hiervan is wellicht toe te schrijven aan de chronische dehydratie en hyperelectrolytaemie in de eerste levensmaanden zoals gewoonlijk bij kinderen met n.d.i. wordt gevonden. Het zou interessant zijn na te gaan of het op zeer jeugdige leeftijd tot stand brengen en handhaven van normohydratie en normo-electrolytaemie de somatische ontwikkeling van kinderen met n.d.i. in gunstige zin zou beïnvloeden.

Bij de groeiachterstand van onze patiënt is bovendien mogelijk een constitutionele factor in het spel omdat beide ouders kleiner zijn dan de gemiddelde lengte van de Nederlandse bevolking.

D. OBSTIPATIE

In alle publicaties waarin obstipatie als kenmerkend symptoom van de ziekte n.d.i. wordt vermeld, schenkt men later weinig aandacht meer aan dit verschijnsel.

Bij onze patiënt verdween bij verbetering van de hydratietoestand de obstipatie. Wel bleef hij tot na het einde van het tweede levensjaar droge en harde faeces produceren. Deze kwam toen echter vrijwel dagelijks.

E. TEMPERATUURBELOOP TIJDENS PROEFOPSTELLINGEN

Onbegrepen en vaak grillig verlopende temperatuurverhogingen springen bij deze patiënten in het oog. Vaak is dit aanleiding geweest tot behandeling met chemotherapeutica en antibiotica [59, 244, 258]. Zo was begrijpelijkerwijs bij onze patiënt voordat hij door ons werd gezien een proefparacenthese verricht.

De temperatuur van de omgeving veroorzaakt bij pasgeborenen en prae-mature pasgeborenen gemakkelijk temperatuurschommelingen (poikilothermie). Binnen enkele dagen tot weken na de geboorte worden zij meer homoiotherm [209]. De poikilothermie schijnt te berusten op een inadequate zweetproductie bij een relatief groot lichaamsoppervlak. Ook de zwakke musculatuur bevordert de labiliteit van de lichaamstemperatuur, omdat deze kinderen bij dalen van de omgevende temperatuur niet voldoende kunnen rillen. De nadelige invloed van deze twee factoren wordt enigszins gecompenseerd doordat deze neonati wèl met vasoconstrictie en dilatatie en verandering van warmteproductie op gewijzigde omstandigheden van de omgeving kunnen reageren [61].

Zo zou dorstkoorts van de pasgeborene ontstaan doordat bij afneming van het circulerend perifere volume vasoconstrictie optreedt. Hierdoor wordt de warmte-uitwisseling met de omgeving bemoeilijkt [61, 209].

Een spontane klacht in de anamnese van onze patiënt was zijn bleke gelaatskleur. Wij konden dat ook herhaaldelijk waarnemen. De gebruikelijke oorzaken hiervoor zoals anaemie, shock etc. konden worden uitgesloten. Vasoconstrictie zou een oorzaak van deze bleekheid kunnen zijn. De bleekheid werd dan ook minder toen de hydratietoestand verbeterde.

Vasoconstrictie zou men kunnen opvatten als een mechanisme om de vitale circulatie ten tijde van dehydratie zo lang mogelijk in stand te houden. En dit verschijnsel zou de regulatie van de temperatuur kunnen storen.

Om na te gaan welke invloeden bij onze patiënt de physiologische temperatuurregulatie beïnvloeden werden drie soorten proeven uitgevoerd nl.

a. een dorstproef
b. zweetproeven
c. een continue temperatuurregistratie onder wisselende omstandigheden van de omgevende temperatuur.

ad a. Bij de *dorstproef* zagen wij (zie hoofdstuk IV) dat toenemende dehydratie gepaard ging met stijgen van de lichaamstemperatuur. Bij dorstende patiënten met n.d.i. wordt de extracellulaire ruimte kleiner (zie hoofdstuk X). Op het einde van de proef zag de patiënt bovendien intens bleek. De stijgende lichaamstemperatuur lijkt het gevolg van vasoconstrictie, waardoor afgifte van warmte aan de omgeving wordt bemoeilijkt.

ad b. Bij de *zweetproeven* werd de patiënt gebracht in een omgeving van 32° C tot 33° C.) Dit is een vrij hoge omgevende temperatuur. Vóór en tijdens deze proeven werd het voedingsschema niet veranderd. De proeven werden uitgevoerd op de wijze zoals door VINK [236] beschreven.

Het doel van de zweetproeven was drie-ledig. Wij interesseerden ons voor

1. de reactie van de lichaamstemperatuur op deze vrij hoge omgevende temperatuur
2. de zweetproductie
3. de concentratie van Na en Cl in het zweet.

ad 1. Normaliter duurt een zweetproef anderhalf uur. Op grond van het klinische temperatuurbeloop van onze patiënt vermoedden wij een abnormale reactie op verhoogde omgevende temperatuur. Daarom registreerden wij bij onze patiënt tijdens deze proeven voortdurend de lichaamstemperatuur. Tevoren hadden wij besloten een lichaamstemperatuur van 39° C als grens te stellen, waarbij de proef zou moeten worden afgebroken.

Doordat de lichaamstemperatuur boven 39° steeg moesten wij van de in totaal zes op verschillende leeftijden uitgevoerde zweetproeven de eerste drie afbreken voordat de daarvoor gestelde tijd van 90 minuten was verstreken (zie fig. 3).

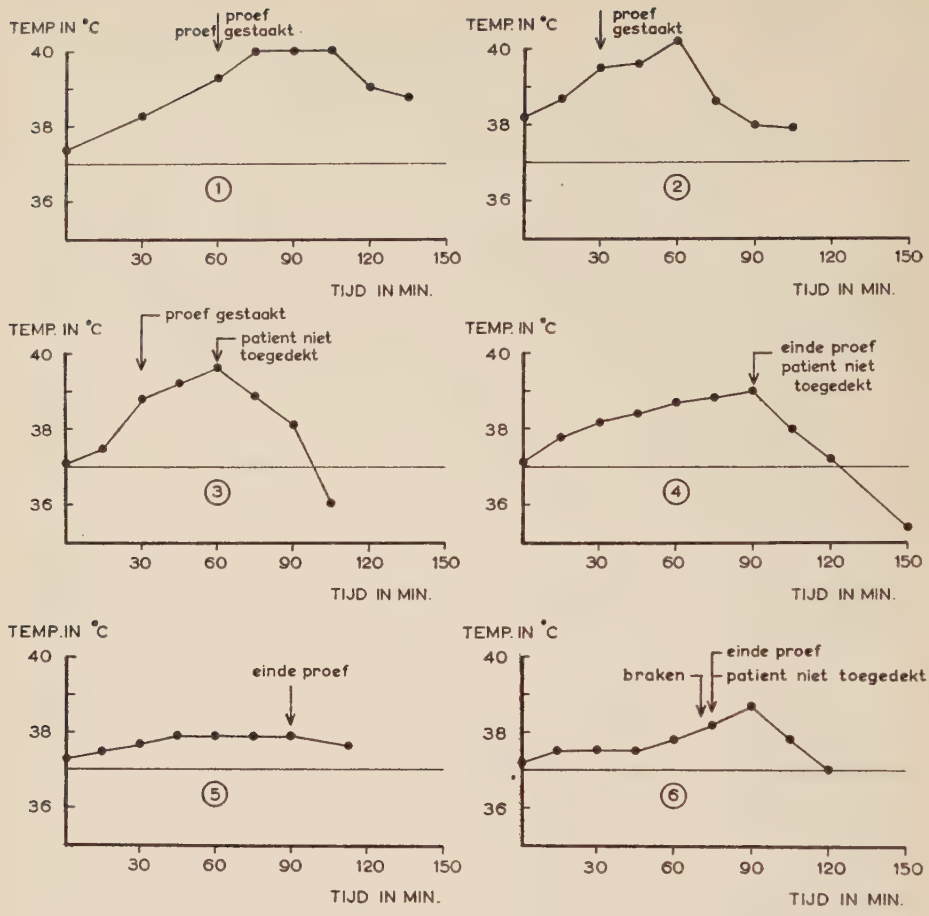
Eerst toen hij twaalf maanden oud was en zijn hydratietoestand verbeterde, doorstond hij de proef zonder dat de lichaamstemperatuur boven 39° C uitkwam.

Bij de vierde proef, toen hij twaalf maanden was, werd na 90 minuten juist een temperatuur van 39° C bereikt.

Op de leeftijd van 24 maanden steeg tijdens de proef de temperatuur tot 38° C. De hydratietoestand, gemeten aan de serumelectrolyten en het s.g. van de urine, was één uur voor het begin van deze proef normaal.

Bij de laatste proef die op de leeftijd van 32 maanden bij klinische normohydratie en bij normo-electrolytaemie werd uitgevoerd, moest de proef na 75 minuten worden afgebroken daar patiënt weer ging braken. De lichaamstemperatuur was inmiddels ook weer vrij aanzienlijk gaan stijgen.

Het verloop van de lichaamstemperatuur tijdens deze zweetproeven is abnormaal. In de Leidse kinderkliniek zijn bij ongeveer 200 kinderen van vier maanden tot zestien jaar zweetproeven uitgevoerd. Daarbij werd tot heden nooit een dergelijke reactie van de onderzochten opgemerkt, ook niet bij lijders aan pancreasfibrose.



① leeftijd 5¾ maand
② „ 10 „
③ „ 11¾ „
④ „ 12 „
⑤ „ 24 „
⑥ „ 32 „

Fig. 3. Enkele gegevens van de zes zweetproeven bij onze patiënt.

Deze proeven vestigen de aandacht op het verband tussen hydratietoestand en reactie van de lichaamstemperatuur. Bij betere hydratie kan het lichaam beter de temperatuur regelen. De graad van vasoconstrictie lijkt hierbij van belang.

ad 2. Uit tabel 3 blijkt dat onze patiënt, bij de zes zweetproeven die wij tot in het derde levensjaar uitvoerden, abnormaal kleine hoeveelheden zweet produceerde. Bij ouder worden neemt weliswaar de geproduceerde hoeveelheid toe, doch deze blijft veel te klein.

Bij een controlegroep van zes kinderen tussen de leeftijd van zes tot twaalf maanden vonden wij een normale zweetproductie. Dit wordt in de literatuur bevestigd [102].

Op grond van deze proefnemingen zijn wij geneigd een verband aan te nemen tussen hydratietoestand en zweetsecretie. Zowel klinisch als uit laboratoriumgegevens die kort voor de proef waren verzameld bleek bij de laatste drie proeven de hydratietoestand beter dan te voren. Bij de laatste twee proeven bestond er normohydratie. Desondanks was de zweetproductie nog ongeveer tienmaal kleiner dan het gemiddelde van normalen. Wellicht kan men daarom veronderstellen dat de grootte van de zweetproductie nog een gevoeliger maatstaf is voor beoordeling van de hydratietoestand dan de serumelectrolyten, het s.g. van de urine en het temperatuurbeloop.

ad 3. In de zweetmonsters van de vierde, vijfde en zesde proef konden de Na- en Cl-gehalten worden bepaald.

De uitkomsten van het onderzoek van de electrolytconcentraties in het zweet moeten echter met de nodige reserve worden geïnterpreteerd. De volumina van de zweetmonsters zijn meer dan tienmaal kleiner dan normaal. Bepalingsfouten treden dus gemakkelijker op. Bovendien is het bekend dat bij toenemende zweetproductie de zoutconcentratie oploopt [60]. Toch menen wij te kunnen concluderen dat patiënten met n.d.i. normale Na- en Cl-gehalten in het zweet hebben. Dit geldt temeer omdat wij recent bij een vierjarige jongen die eveneens aan n.d.i. lijdt, tijdens matige dehydratie (serum Na 154 maeq/l, serum Cl 114 maeq/l) normale concentraties van Na en Cl in het zweet vonden (Na 18 meaq/l, Cl 24 maeq/l).

In tabel 3 is te zien dat drie keren in het zweet van onze patiënt normale Na- en Cl-gehalten werden gevonden. GAUTIER en PRADER [98] vonden bij hun patiënt met n.d.i. een verhoogd Na-gehalte in het zweet. Zij vermelden dat het Na-gehalte van het serum tijdens de door hen uitgevoerde zweetproef normaal was (intraveneuze toevoer van fructose). Misschien is het profuse zweten bij deze proef verantwoordelijk voor de hoge Na-concentratie [60].

Samenvattend kan aan de hand van de uitkomsten van de dorstproef en de zweetproeven worden gezegd dat onze patiënt tijdens dehydratie abnormaal kleine hoeveelheden zweet produceerde. Ook na het bereiken van een „klinische" normohydratie bleef de zweetproductie veel lager dan normaal. Bij verbeterde hydratie bleek het lichaam beter in staat de invloed van de verhoogde temperatuur van de omgeving weg te werken. Bij slechte hydratie-

Tabel 3. *Resultaten van zes zweetproeven bij onze patiënt uitgevoerd op verschillende leeftijden*

No.	Leeftijd	Temperatuur omgeving in graden Celsius	Relatieve vochtigheid omgeving in percenten	Zweetproductie in ml/40 cm² gaas (gemiddelde van 3 monsters)	Gemiddelde normale zweetproductie ml/40 cm²/90 min.	Electrolyt-concentratie in maeq/l Na	Cl	Gemiddelde Na- en Cl-concentratie in zweet met spreiding Na	Cl
1.	5¾ mnd.	± 32	±60	0.0005 ml/60 min.	0.396 ml	—	—	—	—
2.	10 mnd.	± 32	±50—60	0.0015 ml/30 min.	0.396 ml	—	—	—	—
3.	11¾ mnd.	± 33	±35	0.0009 ml/45 min.	0.396 ml	—	—	—	—
4.	12 mnd.	± 33	±50—60	0.0120 ml/90 min.	0.396 ml.	15—20	10—15	23.9 (6.5—63)	19.8 (7—59)
5.	24 mnd.	± 33	±50—60	0.0256 ml/90 min.	0.396 ml	23	31	23.9 (6.5—63)	19.8 (7—59)
6.	32 mnd.	± 33	±50—60	0.0526 ml/75 min.	0.396 ml	< 10	< 10	23.9 (6.5—63)	19.8 (7—59)

toestand treedt perifere vasoconstrictie op. Een slecht gehydreerde lijder aan n.d.i. offert dus de thermoregulatie op aan de volumeregulatie.

ad c. De bedoeling van de continue temperatuurregistratie was om de relatie tussen temperatuur van de patiënt en temperatuur van de omgeving onder basale omstandigheden aan te tonen. Daarvoor werd de volgende proefopstelling gekozen.

De patiënt die toen tien en een halve maand oud was werd in een box verpleegd. De kleding werd niet veranderd (alleen luierwisseling). Zijn hydratietoestand was niet optimaal. Hij kreeg toen per dag ± 2200 ml voeding met water, die hem zo regelmatig mogelijk (180 ml iedere twee uur) werden toegediend.

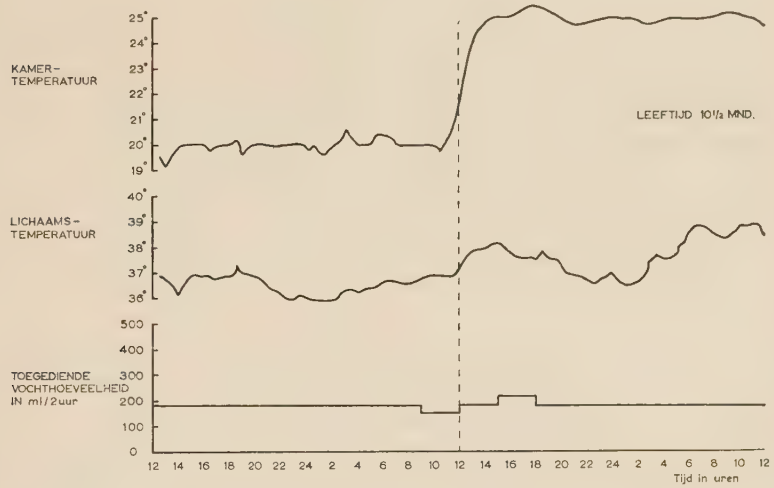


Fig. 4. Continue rectale temperatuurregistratie van de patiënt bij wisselende temperatuur van de omgeving en constante relatieve vochtigheid.

De temperatuur in de box werd gedurende de eerste 24 uur op 20° C. gehouden en de volgende 24 uur op 25° C. (zie fig. 4).
De vochtigheidsgraad van de lucht werd gedurende de gehele proef zo goed mogelijk constant gehouden (tussen 55 en 60 percent).

De temperatuur van de omgeving werd op bedhoogte iedere tien minuten geregistreerd. De lichaamstemperatuur van de patiënt werd rectaal continu gemeten (Thermorapid, NETHELER-HINS, Hamburg).

In fig. 4 is te zien dat de eerste dag van de proef (bij een omgevende temperatuur van ± 20° C) de lichaamstemperatuur zich tussen 36° C en 37° C beweegt. De tweede dag (bij een omgevende temperatuur van ± 25° C) ligt de lichaamstemperatuur tussen 36.4° C en 38.9 C°. Op beide dagen wordt omstreeks middernacht een daling van de temperatuur gezien welke mogelijk in verband staat

met een geringere warmteproductie gedurende de nacht (slapen). Op de tweede dag van de proef kan deze daling ook nog mede veroorzaakt zijn door de iets grotere vochttoediening tussen 15 en 18 uur. Het is wel duidelijk dat bij hogere temperatuur van de omgeving de patiënt een hogere lichaamstemperatuur heeft.

Bestrijding van hyperthermie is van groot belang omdat ook hyperthermie irreversibele hersenbeschadigingen kan geven.

De temperatuursverhoging kan worden bestreden door de hydratietoestand te verbeteren (zie dorstproef, hoofdstuk IV). Maar het is ook noodzakelijk vooral in een periode waarin de hydratie niet optimaal is, dat de omgevende temperatuur niet te hoog komt.

De noodzaak tot verpleging van jeugdige patiënten met n.d.i. in een frisse en koele omgeving vindt verder nog steun in onderzoekingen van Cook [53]. Deze onderzocht nl. bij verschillende temperaturen van de omgeving (28° C en 33° C de calorieën- en waterbehoefte van gezonde zuigelingen. Het bleek dat de calorieënbehoefte bij 28 , de waterbehoefte bij 33 groter was dan normaal. Dit laatste bleek te berusten op een verhoogd onmeetbaar verlies van water. Daarom verdient het mede de voorkeur een moeilijk te hydreren patiënt met n.d.i. bij lagere temperatuur van de omgeving te verplegen. Dan stijgt echter de calorieënbehoefte. Met extra toevoeging van suikers aan het dieet is dit op te vangen. Toevoeging aan het dieet van voedingsmiddelen die de „solute output" van de urine zouden verhogen is natuurlijk niet juist.

Wij zorgden bij onze patiënt dat de omgevende temperatuur omstreeks 20° C bleef. Een enkele maal werden wij toch nog verrast door onvoorziene hoge temperaturen van de omgeving, die dan tot koorts leidden.

Daar de temperatuur van onze patiënt gedurende de twee perioden van verblijf in de kliniek (in totaal 13 maanden) acht maal daags rectaal werd gemeten zijn wij in staat het temperatuurbeloop gedurende die perioden te geven. In fig. A. zijn steeds de hoogste temperaturen in een $\frac{1}{4}$ maand aangegeven en uitgezet tegen de leeftijd. De dagelijkse temperatuur gaf soms grote schommelingen te zien, vooral gedurende de eerste twee maanden van opneming. Wij waren toen nog niet zo handig in het handhaven van een goede omgevende temperatuur. Bovendien was de hydratietoestand toen slechter en meer wisselend dan later.

Het temperatuurbeloop in fig. A. geeft een minder geflatteerd beeld dan een curve die de dagelijkse temperatuur zou laten zien. De curve heeft echter het voordeel dat goed te zien is dat later de temperatuur meer gestabiliseerd werd. De toch nog optredende onregelmatigheden zijn gemakkelijk te verklaren door bekende omstandigheden (dorstproef, zweetproef, infectie etc.). Bij verbetering van de hydratietoestand naderde de temperatuurcurve de norm.

F. ALDOSTERONGEHALTE VAN DE URINE

In de urine van onze patiënt met n.d.i. werd een aantal malen het aldosterongehalte bepaald volgens de methode van MOOLENAAR [176].

Voordat Na-arme voeding werd gegeven en bij slechte hydratie bedroeg het aldosterongehalte van de urine 1.6 γ per 24 uur (zie fig. A). Bij Na-arme voeding en onveranderde hydratietoestand liep dit gehalte op tot 4.3 γ per 24 uur. Bij hetzelfde Na-arme dieet maar met verbeterde hydratietoestand daalde in het tweede levensjaar de aldosteronexcretie met de urine tot 3.6 γ en later tot 1.8 γ per 24 uur.

Het aantal bepalingen is niet voldoende geweest om een zeker verband te kunnen leggen tussen de hydratietoestand en de renale aldosteronuitscheiding. De hydratietoestand wisselde bovendien aanvankelijk van dag tot dag.

Er zijn verder nog maar weinig bepalingen van de aldosteronuitscheiding bij jonge kinderen verricht. Onze waarden bedroegen het tweevoudige van de waarden die MULLER en GAUTIER [178] bij vijf gezonde pasgeborenen vonden met de methode volgens NEHER en WETTSTEIN.

De beoordeling van de waarden verliest aan betrouwbaarheid bij een geringe uitscheiding zoals bij jonge kinderen waarschijnlijk het geval is.

Met inachtneming van deze restricties kan aan de hand van literatuurgegevens het volgende over de renale aldosteronuitscheiding bij onze patiënt worden gezegd.

Aldosteron is bij de handhaving van de homeostase van de lichaamsvloeistoffen van betekenis.

Een Na-arme [149], [161] of een K-rijke voeding [75], [149] geeft secundair verhoging van de renale aldosteronexcretie. Onze patiënt kreeg vanaf de leeftijd van zeven maanden een Na-arme en relatief K-rijke voeding.

Algemeen wordt aangenomen dat een vermindering van het volume van de intravasculaire vloeistof tot toeneming van de renale aldosteronuitscheiding leidt. Omgekeerd voert een vermeerdering van de intravasculaire vloeistof tot daling van de uitscheiding. Reeds 20 jaar geleden wees BORST [33] er op dat er een verband moest bestaan tussen de Na-diurese en de cardiac output.

Indien verandering in de aldosteronuitscheiding met de urine ook verandering in de aldosteronsecretie door de bijnierschors betekent zal deze veranderde aldosteronsecretie tot vasthouden, respectievelijk loslaten van keukenzout en water voeren. Daardoor treedt een regulatie van de grootte van de extracellulaire ruimte op. Deze regulatie kan onafhankelijk van de hypophyse verlopen [52]. Daarnaast staat het echter vast dat toediening van ACTH de uitscheiding van aldosteron kan doen toenemen [109], [149], [152], [179], [180].

Een patiënt met n.d.i. zal met zijn sterk wisselende extracellulaire volume een ideale proefopstelling bieden om dit mechanisme na te gaan. BARTTER c.s. [22] hebben daarvan reeds gebruik gemaakt. Zij vonden inderdaad dat de grootte

van het extracellulaire volume en de aldosteronexcretie met de urine nauw met elkaar verband hielden.

Bij onze patiënt werd een stijging van het aldosterongehalte van de urine waargenomen nadat een Na-arme voeding werd toegediend. Later toen de hydratietoestand verbeterde en klinisch normaal werd (bij behoud van het Na-arme en relatief K-rijke dieet) werd een daling van de renale aldosteron-uitscheiding waargenomen. Dit lijkt in overeenstemming met bovengenoemde homeostatische mechanismen.

G. VERDELING VAN DE SERUMEIWITTEN

Het totale serumeiwitgehalte van onze patiënt was in het begin van de opneming belangrijk verhoogd (zie fig. A). Dit was waarschijnlijk een gevolg van indikking. Het duurde ongeveer twee maanden voordat een normale waarde werd bereikt.

Op een leeftijd van bijna negen maanden en nogmaals op die van achttien maanden was het albuminepercentage van het totale serumeiwitgehalte wat laag. Beide bepalingen werden tijdens infecties verricht (zie fig. A).

De electrophoretische verdeling van de serumeiwitten bij onze patiënt, bepaald volgend DE JONG [133], week steeds af van de gemiddelde waarden die in de Leidse kinderkliniek met deze methode bij normale kinderen van overeenkomstige leeftijd worden gevonden (zie tabel 4).

De physiologische verlaging van het γ-globuline gedurende de eerste levensmaanden [105, 158, 164, 177, 183] kwam bij onze patiënt versterkt tot uitdrukking. Ook daarna bleef het gehalte aan γ-globuline te laag (zie tabel 4). De α_2-fractie van het globuline vonden wij bij onze patiënt steeds verhoogd. Bij de eerste papierelectrophoretische bepalingen namen wij tussen de α_2- en β-globulinefractie een duidelijk afgegrensde band waar die door STERN c.s. [217] „U" proteïne wordt genoemd. Bij het verbeteren van de hydratietoestand is deze band geleidelijk verdwenen. De betekenis van dit „U" proteïne is duister. Zowel bij normale personen als bij patiënten met lever- en nierziekten is deze eiwitband waargenomen.

Een gedeelte van de vergroting van de α_2-fractie (zie tabel 4) is ontstaan door aanwezigheid van deze „U" fractie van het globuline daar bij de bepaling het „U" proteïne bij de α_2-fractie is gerekend. Toen wij deze fractie niet meer konden aantonen bleef het α_2-globuline echter toch verhoogd.

De meeste dehydratietoestanden bij zuigelingen en jonge kinderen zijn het gevolg van toxisch-infectieuze processen. Een dergelijke dehydratie gaat echter niet altijd met een hyperproteïnaemie gepaard. Een toxische eiwitafbraak en een stoornis in de eiwitsynthese komen bij deze toestanden als regel voor. Door het hongeren worden endogene eiwitten verbruikt. Bij deze toestanden wordt een abnormale verdeling van eiwitcomponenten van het serum met

Tabel 4. *Totale serumeiwitgehalte met electrophoretische verdeling bij onze patiënt tussen de zevende en 24ste levensmaand, vergeleken met normale waarden.*

Leeftijd in maanden	Totaal eiwit in g per 100 ml	Albumine in percenten	Globuline in percenten			
			α_1	α_2	β	γ
Onze patient						
$7\frac{1}{2}$	6.6	71.5	2.7	10.8	9.1	5.9
$8\frac{1}{2}$	6.2	56.5	4.3	23.8	8.3	7.1
$9\frac{1}{4}$	6.5	70.8	2.2	12.5	7.9	6.6
$9\frac{1}{2}$	6.72	66.9	2.7	14.8	9.1	6.5
$10\frac{3}{4}$	7.04	65.2	3.7	16.6	7.5	7.0
$11\frac{3}{4}$	7.76	69.5	2.6	12.3	9.8	5.8
$14\frac{1}{2}$	7.24	67.7	4.1	13.2	7.1	7.9
18	7.15	59.6	3.6	17.9	10.1	8.8
22	6.75	66.9	3.6	13.1	9.9	6.5
24	6.56	69.7	4.2	11.2	9.2	5.7
Normale waarden						
6—12	6.2—6.9	72.6	3.1	7.8	7.6	8.9
12—24	6.1—6.6	69.3	3.5	9.1	8.2	9.9
Volwassenen	6.4—6.7	67.7	3.4	7.2	7.3	14.4

een vergroting van de normale verhouding tussen globulinen en albumine gevonden [46]. Het α_2-globuline is daarbij meestal verhoogd. Dit laatste verschijnsel wordt door CHOREMIS [46] bij deze toxisch-infectieuze dehydratie toegeschreven aan de infectie, de stoornis in de water- en zouthuishouding en de weefseldestructie.

JOSEPHSON c.s. [134] vonden op de leeftijd van nul tot twee jaar een hogere waarde voor het α_2-globuline dan bij de geboorte. Zij menen dat niet opgemerkte infecties hiervoor verantwoordelijk zijn.

FREISLEDERER [90] vond een geïsoleerde verhoging van het α_2-globuline bij verschillende stofwisselingsstoornissen.

Bij dierexperimenten vonden GJESSING en CHANUTIN [101] en KOSLOWSKI [147] bij massale weefseldestructie een verhoogd α_2-globuline, terwijl het totale eiwitgehalte verlaagd was.

Toxicose en massale weefseldestructie zijn niet te vergelijken met de gevolgen van n.d.i. en vervallen als oorzaak van verhoging van het α_2-globuline.

De α_2-waarden van JOSEPHSON c.s. [134] zijn lager dan die bij onze patiënt. Bij infectie steeg bij onze patiënt het α_2-gehalte aanmerkelijk. Bij afwezigheid van infectie bleef deze waarde verhoogd. Infectie alleen kan dus het hoge α_2-globuline bij onze patiënt niet verklaren.

Het lijkt meer aannemelijk hiervoor de ziekte (stofwisselingsziekte) als oorzaak te zien.

In de literatuur vonden wij geen gegevens over de eiwitspectra bij n.d.i.. Er bestaat geen reden om aan te nemen dat de afwijkingen in het eiwitspectrum specifiek zijn voor de ziekte.

H. DE TIJDELIJKE HYPERLIPAEMIE

Onze patiënt was te klein om frequent bloed af te staan voor regelmatige bepalingen van cholesterol en totaal lipoid van het serum, daar wij tijdens dit onderzoek nog niet de beschikking hadden over de microbepaling volgens SWAN.

In het tweede levenshalfjaar werd zijn serum troebel. Dit berustte op hyperlipaemie. Het kon herhaaldelijk worden waargenomen.

In fig. A zijn deze bepalingen weergegeven. Het is te zien dat het een passagère verschijnsel betrof.

Het lipoid- en cholesterolgehalte van het serum is afhankelijk van het tijdstip waarop het serum na de maaltijd wordt afgenomen. Gedurende de eerste uren na voedselopneming is het verhoogd. Wij namen daarom het bloed voor deze bepalingen minstens acht uur na de laatste maaltijd af. Patiënt kreeg inmiddels wel water. Het verhoogde lipoidgehalte was bij onze patiënt dus niet te wijten aan een alimentaire oorzaak.

Tijdens vasten ontstaat regelmatig hyperlipaemie [74], [186]. Daarbij worden dan echter ook ketolichamen gevonden. Vooral kinderen ontwikkelen na vasten snel een ketosis. Wij namen bij onze patiënt echter geen verschijnselen van acidose waar (zie fig. A). Hier kan dus ook niet de oorzaak liggen van de hyperlipaemie bij onze patiënt.

Een verder differentiatie van de lipoiden van onze patiënt konden wij tijdens dit onderzoek nog niet uitvoeren.

Wij hebben dus geen verklaring voor de tijdelijke lipaemie die bij onze

patiënt werd waargenomen. Wij menen echter wel dat er een verband bestaat tussen de lipaemie en de hydratietoestand van de patiënt omdat

a. de lipaemie verdween bij verbeterde hydratie

b. op het einde van de diamoxproef (zie hoofdstuk XI) de lipaemie weer kortdurend optrad

c. een lipaemie bij uitdroging wordt gezien [138].

I. MENTALE ONTWIKKELING

Mentale achterstand bij n.d.i. werd het eerst vermeld in 1947 door WILLIAMS en HENRY [248, 249]. Later volgden LUDER en BARNETT [160], KIRMAN c.s. [145], GAUTIER en PRADER [98], ELLBORG en FORSSMAN [72], BROER [35], GAUTIER en SIMPKISS [99], MACDONALD [160], WEST en KRAMER [244] en HILLMAN c.s. [123]. Geen enkele auteur heeft de mentale ontwikkeling regelmatig vervolgd.

Men krijgt de indruk dat een vroege bestrijding van de hyperelectrolytaemie een betere prognose van de mentale ontwikkeling met zich brengt [241, 248, 250]. Bewezen is dit niet.

Wij poogden daarom na te gaan of er een verband bestond tussen de hydratietoestand en de mentale ontwikkeling.

Wij vervolgden bij onze patiënt regelmatig de mentale ontwikkeling tot de leeftijd van ruim twee jaar. Daarbij werd gebruik gemaakt van de methode volgens GESELL [100]. Wij zijn er ons van bewust dat de psychische ontwikkeling van een kind door allerlei niet te meten factoren beïnvloed wordt. Zo zijn achterstand in somatische ontwikkeling, frequente koortstoppen en ziekenhuisopneming factoren, die een vertraagde geestelijke ontwikkeling kunnen geven. Een tegenwicht voor deze remmende invloeden vormde ongetwijfeld de extra zorg en stimulering die onze patiënt ontving van de verpleegster, die als moedersubstituut fungeerde.

Een beperkende factor bij de beoordeling is ook dat de normale variatiebreedte vrij groot is.

Bij de beoordeling van de ontwikkeling van één kind is het gewenst het gezin van dit kind mede in de beoordeling te betrekken.

Het gezin van onze patiënt is een eenvoudig, vooruitstrevend, geschoold arbeidersgezin, waar positieve maatschappelijke en religieuze waarden leven. De ouders lijken van een goede gemiddelde intelligentie, en konden zonder doubleren het gewone lager onderwijs volgen. De drie oudste kinderen (meisjes) zouden de eerste twee levensjaren op het gebied van ontwikkeling van taal en motoriek een vertraagde ontwikkeling getoond hebben. Zij gingen pas omstreeks het eerste levensjaar zitten, liepen pas toen zij ruim anderhalf jaar oud waren en met praten werd pas vèr in het tweede levensjaar begonnen.

Bij het testen werden de omstandigheden zo uniform mogelijk gekozen. De patiënt was dan altijd klinisch in een goede toestand. Eén en dezelfde persoon voerde de onderzoekingen uit.

In fig. 5 is de mentale ontwikkeling tot de leeftijd van ruim twee jaar graphisch weergegeven. Op diverse leeftijden werden daartoe in totaal 13 testonderzoekingen verricht..

Men zou kunnen zeggen dat er een versnelde mentale ontwikkeling is opgetreden gedurende de eerste weken van opneming. Daarna is een stabiele, doch sterk vertraagde ontwikkeling waarneembaar. De divergentie van de normale ontwikkeling is goed te zien.

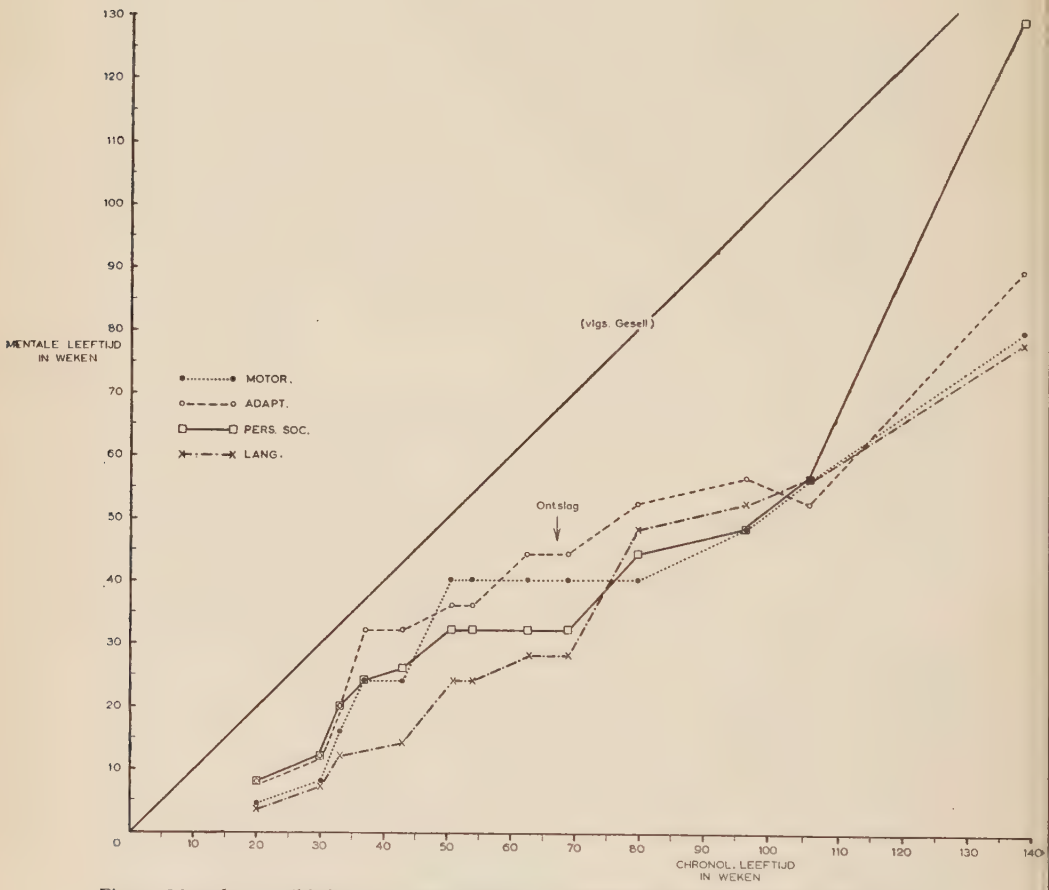


Fig. 5. Mentale ontwikkeling van onze patiënt tot de leeftijd van ruim twee en een half jaar.

Over het verband tussen de mentale ontwikkeling en de hydratietoestand bij onze patiënt kunnen wij het volgende opmerken:

a. De extra watertoediening in het begin van de opneming ging aanvankelijk met een versnelling van de mentale ontwikkeling gepaard.

b. Het geleidelijk ontstaan van normohydratie ging in de tijd van observatie niet gepaard met inhalen van de achterstand in mentale ontwikkeling. In fig. 6 wordt dit nog eens bevestigd aan de hand van het mentale ontwikkelingsquotiënt.

c. Bij normohydratie (vanaf 22 à 24 maanden) bedroeg de achterstand in mentale ontwikkeling ongeveer één jaar d.i. 50 percent.

Uit onze waarnemingen volgt dat een versnelling van de mentale ontwikkeling na het bereiken van normohydratie niet is waargenomen. Dit is in tegenstelling tot de bevindingen van GAUTIER en SIMPKISS [99] en KIRMAN c.s. [145]. Eén van de patiënten van GAUTIER en SIMPKISS [99] heeft op de leeftijd van twee jaar een ontwikkelingsniveau van 18 maanden.

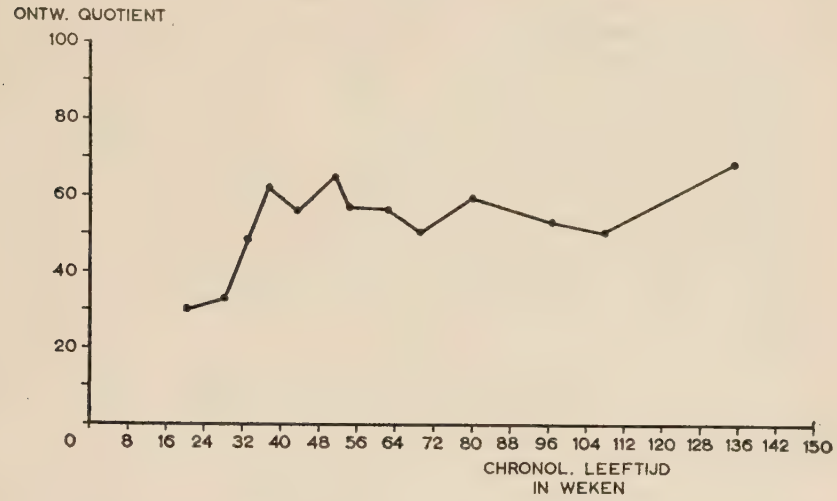


Fig. 6. Mentale ontwikkelingsquotiënt van onze patiënt tot de leeftijd van ruim twee en een half jaar.

Mogelijk is de observatieperiode na het bereiken van de normohydratie bij onze patiënt te kort geweest.

Het maken van een prognose ten aanzien van de mentale ontwikkeling is moeilijk. KIRMAN c.s. [145] waarschuwen ervoor, op grond van ervaring met één van hun patiënten, dat men niet te optimistisch moet zijn.

Wij hopen in de toekomst, wanneer de normo-electrolytaemie bij onze patiënt wat langer bestaat, een betere indruk te krijgen van de invloed van goede hydratie op de mentale (en somatische) ontwikkeling.

HOOFDSTUK VI

ERFELIJKHEIDSONDERZOEK BIJ ONZE PATIËNT

In de literatuur wezen de eerste publicaties over n.d.i. op een recessief-x-chromosomale overervingswijze [72, 86, 88, 145, 157, 240, 248, 249]. Daarnaast werden ook sporadisch voorkomende gevallen vermeld [35, 65, 98, 99, 159, 160] en twee maal kon geen familie-anamnese worden opgenomen [59, 258]. West en Kramer [244] vermeldden een regelmatige dominante of recessief-autosomale overerving. Een duidelijk familiair voorkomen zonder dat het mogelijk was de wijze van overerving te bestuderen beschreven Wattiez c.s. [241]. Zij besluiten uit hun eigen gegevens en die van Williams en Henry [248, 249] en Linneweh [157] tot het bestaan van meer en minder uitgesproken vormen van n.d.i.. Deze uitspraak is echter merendeels gebaseerd op de uitkomst van pitressine-proeven.

De stamboom van onze patiënt is in fig. 7 weergegeven.

Van moederszijde is er anamnestisch tot de derde generatie terug geen polydipsie te vinden.

Van vaderszijde blijken er via de paternale grootmoeder (II_2) verschijnselen voor te komen die op d.i. lijken. Van I_4 is bekend dat hij van zijn tweede levensjaar af veel dronk. Hij stond 's nachts regelmatig op om te drinken uit een emmer die naast zijn bed stond. Uiteraard toonde hij ook een polyurie. Gedurende zijn hele leven heeft hij aan epileptische insulten geleden. In de laatste levensjaren ontstond hypertensie, terwijl de polydipsie toen sterk afnam.

In generatie II zijn $II_{4, 5, 6, 7, 8}$ tussen de leeftijd van drie weken en negen maanden overleden onder verschijnselen van onbegrepen koorts, braken, niet groeien, wegkwijnen en convulsies. Alle vijf dochters uit dit gezin zijn in leven gebleven. Andere zonen zijn er niet. Het lijkt niet onmogelijk dat deze vijf mannelijke kinderen lijders aan n.d.i. zijn geweest.

Op grond van deze gegevens kan de hereditéit van de ziekte van onze patiënt worden nagegaan.

A. DE WIJZE VAN OVERERVING

Het lijkt wel uitgesloten dat in deze stamboom een x-chromosomaal gen verantwoordelijk kan worden gesteld voor de overerving van n.d.i.. De probandus IV_{10} is nl. via de vader III_{14} met de rest van de mogelijke lijders in generatie II verbonden. Bij x-chromosomale overerving kan de aandoening nooit overgaan van vader op zoon en een vader is nooit een latente overdrager.

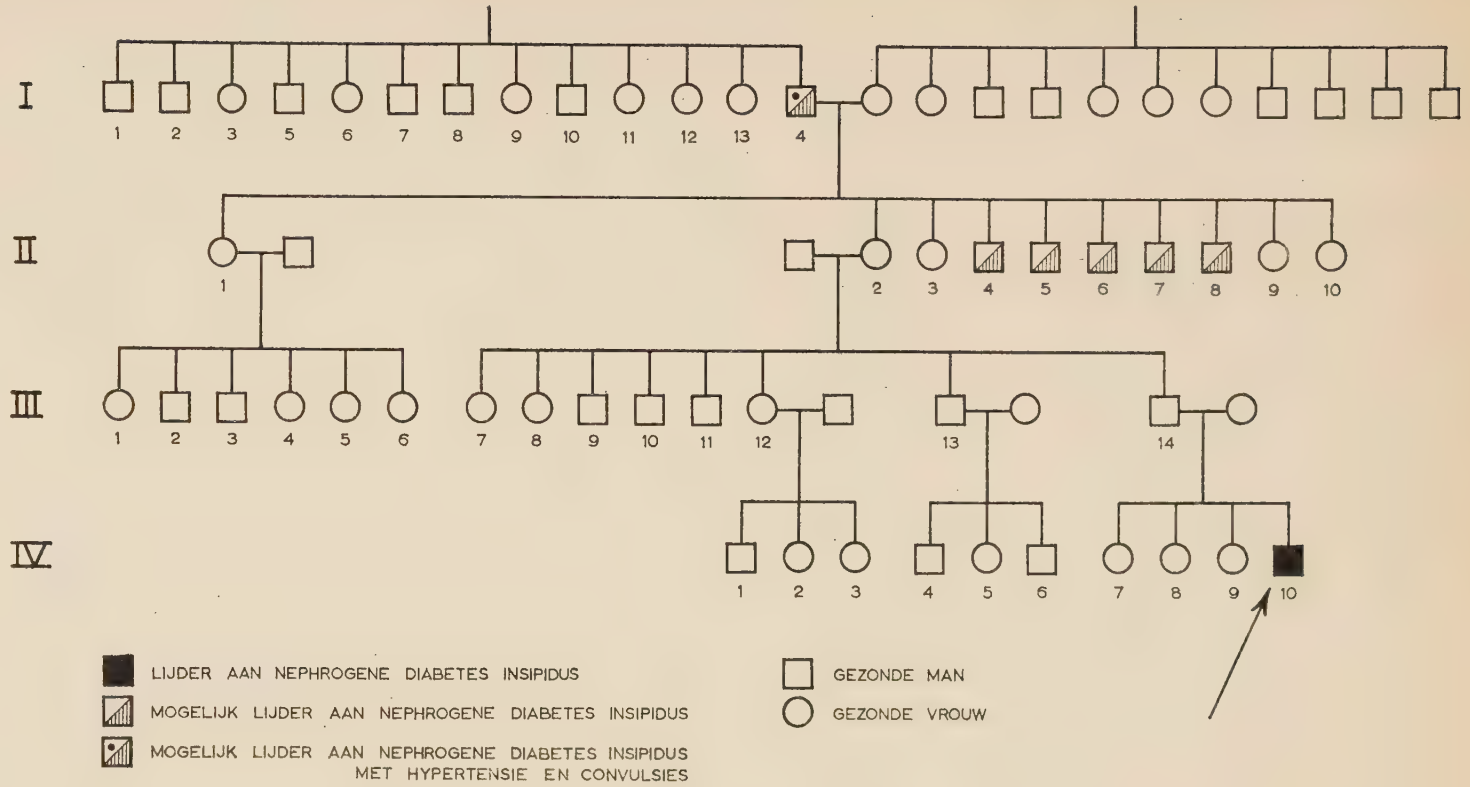

I
1 2 3 5 6 7 8 9 10 11 12 13 4
II
1
2 3 4 5 6 7 8 9 10
III
1 2 3 4 5 6
7 8 9 10 11 12
13
14
IV
1 2 3
4 5 6
7 8 9 10
LIJDER AAN NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS
MOGELIJK LIJDER AAN NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS
MOGELIJK LIJDER AAN NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS MET HYPERTENSIE EN CONVULSIES
GEZONDE MAN
GEZONDE VROUW

Fig. 7. Stamboom van onze patiënt.

Het lijkt dus waarschijnlijk dat hier een autosomaal gen in het spel is. Of dit een dominant, intermediair of recessief gen is, is door de geringe omvang van de stamboom niet na te gaan. Men zou geneigd zijn te denken aan een dominant gen met sterk verminderde expressiviteit daar de aandoening waarschijnlijk zeldzaam is en er geen aanleiding bestaat een bloedverwantschap tussen de ouders van patiënt te veronderstellen. Dit is dus een heterozygote conditie bij de probandus. Op deze manier zou ook te verklaren zijn dat in generatie II vijf kinderen aan de ziekte hebben geleden daar dit kan berusten op een expressie van hetzelfde gen dat hiertoe in staat was door onvoldoende compensatie van het allel van moederszijde afkomstig. Het zou dus kunnen zijn dat er op deze locus drie allelen zijn, nl.

1. het normale allel,
2. het afwijkend allel,
3. een zeer gering afwijkend allel.

Uit de combinatie 1. met 2. en 1. met 3. ontstaat dan een uiterlijk normale heterozygoot (overdrager) en uit de combinatie 2. met 3. een lijder aan de ziekte. Men zou echter over een aanzienlijk materiaal moeten beschikken om zulk een hypothese te kunnen toetsen.

B. DE PRAEDILECTIE VOOR HET MANNELIJK GESLACHT

Uit de literatuur en uit de stamboom van onze patiënt is een praedilectie voor het mannelijk geslacht voor het verkrijgen van de ziekte onmiskenbaar. Dat in generatie I zes meisjes de aandoening niet kregen zou bij volledige autosomale overerving slechts te verwachten zijn in 1 op 64 gevallen; in generatie II voor vijf gezonde meisjes in 1 op 32 gevallen; en in generatie III voor acht gezonde meisjes in 1 op 256 gevallen, indien dood-geborenen en abortus niet worden meegerekend. Dit geeft voor alle meisjes in de vier generaties een kans om de ziekte te krijgen van $1/64 \times 1/32 \times 1/256 = 1$ op 524288, indien men een regelmatige autosomale dominantie aan zou nemen. Dit is zeer onwaarschijnlijk.

Bij de jongens ligt de verhouding zieken tot gezonden 7 tot 17. Men zou bij volledige dominantie 12 tot 12 verwachten. De afwijking van de verwachting geeft volgens de chi-quadraattest met correctie voor kleine aantallen een chi-quadraatwaarde 3.37, overeenkomende met een waarschijnlijkheid P welke ligt tussen 1 : 10 en 1 : 20. De afwijking is derhalve niet significant en men kan dus geen enkele conclusie trekken voor wat deze verhouding betreft.

Een geslachtsbeperkte autosomale overerving met sterk verminderde penetrantie lijkt de meest waarschijnlijke modus van overerving van n.d.i. in de familie van onze patiënt.

HOOFDSTUK VII

DIABETES INSIPIDUS EN GRAVIDITEIT

Soms treden gedurende de zwangerschap verschijnselen op die op d.i. lijken. In eventueel daarop volgende graviditeiten kunnen deze klachten recidiveren. Meestal worden deze verschijnselen dan op een eerder tijdstip opgemerkt om na het einde van de zwangerschap weer te verdwijnen. FORSSMAN noemt dit verschijnsel diabetes insipidus gravidarum [87] Hij vermeldt dit in enkele families met hereditaire d.i. en meent dat deze vrouwen heterozygoot zijn voor het gen dat hereditaire d.i. veroorzaakt. Het kind dat na zo'n zwangerschap wordt geboren behoeft zelf niet aan d.i. te (gaan) lijden.

Het syndroom diabetes insipidus gravidarum is niet scherp omschreven en zoals FORSSMAN het verifiëert voldoet het, door onvoldoende onderzoek, niet aan de criteria die wij aan diabetes insipidus stellen (zie hoofdstuk IV).

FORSSMAN deelt in de discussie op de voordracht van CARTER c.s. [44] verder mede, dat voor zover hem bekend diabetes insipidus gravidarum niet voorkomt bij moeders van kinderen die aan n.d.i. lijden.

De moeder van onze patiënt met n.d.i. deelde bij de anamnese spontaan mede, dat zij vanaf de vierde à vijfde zwangerschapsmaand een snel optredend versterkt dorstgevoel had gekregen. Als zij eraan toegaf kon ze wel vijftien liter per dag drinken. Vóór deze zwangerschap had zij dit nooit opgemerkt. Na de geboorte van onze patiënt volgde weer een graviditeit, die na bijna vier maanden in een abortus eindigde. Ongeveer veertien dagen daarvoor was vrij snel weer een versterkt dorstgevoel opgetreden. Verder onderzoek van de moeder is in die periode helaas niet verricht. Van de vrucht is het geslacht niet bekend en er kon geen pathologisch-anatomisch onderzoek worden verricht.

Het lijkt alsof er van het foetus op de moeder invloeden uitgaan, die de diurese bevorderen. Een dergelijke mening is reeds vaker geuit [87]. De verschijnselen van versterkte dorst en polyurie die de moeder tijdens de graviditeit van onze patiënt toonde, het anamnestisch afwezig zijn van gevallen van n.d.i. in haar familie gedurende de voorafgaande drie generaties en het anamnestische gegeven van afwezigheid van versterkte dorst gedurende de voorafgaande drie zwangerschappen, doen denken aan de productie van een abnormale verbinding. Deze verbinding zou dan de werking van het antidiuretisch hormon op de terugresorptie van het water moeten uitschakelen. Door overgang in de moederlijke circulatie zouden de polydipsie en polyurie van de moeder kunnen worden verklaard.

Verschillende onderzoekers vermelden, dat zij antidiuretisch hormon in het bloed van patiënten met n.d.i. met een biologische test hebben aangetoond (zie hoofdstuk I). Het zoeken naar een dergelijke stof in serum of urine van een lijder aan n.d.i. of een zwangere vrouw met diabetes insipidusachtige verschijnselen zou van belang kunnen zijn.

CARTER en SIMPKISS [44] verrichtten urineconcentratieproeven bij familieleden van lijders aan n.d.i.. De heterozygote dragers van het gen voor n.d.i. zouden door een geringere of onvoldoende stijging van het s.g. van de urine herkend kunnen worden.

Wij konden deze waarneming bij enkele familieleden van onze patiënt niet bevestigen.

Bij dorsten bleken de ouders van onze patiënt een s.g. van de urine van 1.032 resp. 1.034 te bereiken. De drie oudere zusjes van onze patiënt concentreerden van 1.028 tot 1.033. Bij geen van hen werden in de urine afwijkingen gevonden.

HOOFDSTUK VIII

ENKELE NIEUWE ASPECTEN OVER DE VERDUNNING EN CONCENTRERING VAN URINE

Bij het constant houden van samenstelling en volume van de lichaamsvloeistoffen vervult de nier een belangrijke taak. Voor een goed overzicht van de vele activiteiten, die daarbij in de nier optreden wordt verwezen naar de monographie van H. W. SMITH [210]. Deze geeft een uitgebreid overzicht van de literatuur tot 1952.

Op enkele nieuwe aspecten van de nierphysiologie betreffende de concentrering en verdunning van urine zal hier nader worden ingegaan. Op deze nieuwe gegevens baseren wij onze inzichten over de verdunning en concentrering van urine bij patiënten met n.d.i.. Dit komt op het einde van dit hoofdstuk ter sprake.

In de proximale tubulus loopt naar schatting 80—85 percent van het water van het glomerulusfiltraat passief (obligaat) mee bij de resorptie van o.a. glucose, aminozuren en electrolyten. Het is bekend dat het antidiuretische hormon ingrijpt op de facultatieve resorptie van de resterende 15—20 percent van het water uit het glomerulaire plasma-ultrafiltraat. Deze facultatieve resorptie van water vormt een belangrijke bijdrage tot de verdunning en de concentrering van urine.

Lange tijd heeft men gemeend dat de concentrering of de verdunning van urine in de lissen van Henle zou geschieden. Dit segment van het nephron komt nl. alleen voor bij zoogdieren en sommige vogelsoorten. Het zijn deze diersoorten die in staat zijn geconcentreerde urine te vormen.

De opvatting dat in de lissen van Henle de concentrering van urine zou plaats vinden hield zich tot vooi kort staande ondanks dat WALKER c.s. [238] in 1941 mededeelden dat de inhoud van de distale tubulus nabij de nierschors isotonisch was. Puncties van de lissen van Henle zijn tot nu toe niet gelukt.

De onderzoekingen van WIRZ c.s. [116, 252, 254], welke op andere wijze door JARAUSCH c.s. [132] zijn bevestigd, veranderden op een welhaast revolutionaire wijze deze hypothese over de verdunning en concentrering van urine. Het leek deze onderzoekers onwaarschijnlijk dat het antidiuretische hormon alleen in staat zou zijn om alle energie te produceren of te potentiëren die nodig is om de grote osmotische drukverschillen tussen hypertonische urine en isotonische omgeving te overwinnen of te handhaven.

Allereerst probeerden WIRZ c.s. [254] met behulp van vriespuntsverlagingen, als maatstaf voor de osmotische druk, in vriescoupes van zeer vers nierweefsel van ratten de plaats van maximale concentratie van de urine in de nier te localiseren. Zij vonden dat in het niermerg nabij de nierschors de inhoud van de tubuli isotonisch was met het bloed uit de grote bloedvaten. In het niermerg, in de richting van de top van de nierpapil, vonden zij echter dat de vriespuntsverlaging toenam zowel in de lissen van Henle, het peritubulaire weefsel, de bloedvaten als in de verzamelbuisjes. Hoe verder van de nierschors verwijderd en dus hoe dichter bij de top van de nierpapil, des te hoger vonden zij de osmotische druk. De punten van gelijke vriespuntsverlaging bleken schaalvormig om de papiltop als middelpunt heen te liggen (fig. 8).

Later verrichtte WIRZ [252] nog micropuncties van oppervlakkig liggende bloedvaten en verzamelbuisjes van de papiltop van de nier van goudhamsters.

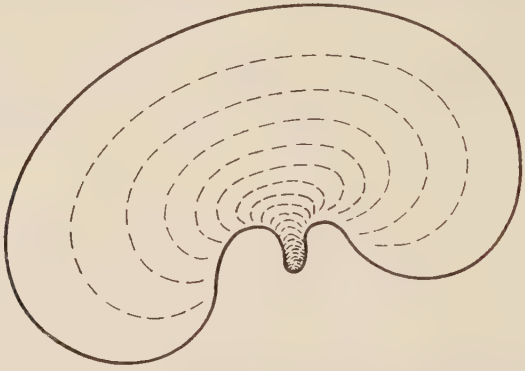


Fig. 8. Iso-osmotische zônes met toenemende osmotische druk in de richting van de papiltop van de nier (WIRZ c.s. (254)).

De vriespuntsverlaging van de inhoud uit deze lumina was op dezelfde hoogte gelijk of in het bloed 0.05° C geringer.

Met deze gegevens stelden WIRZ c.s. een hypothese op over de wijze waarop in de nier de concentrering en verdunning van urine tot stand komt. Zij meenden dat uit de afdalende lissen van Henle water naar het interstitiële weefsel en vandaar naar de opstijgende lis gaat. Daardoor zou in de afdalende lis in de richting van de papiltop de osmotische druk toenemen en in het opstijgende deel weer geleidelijk aan normaliseren. De normotonische inhoud van de distale tubulus gaat via de tubulus contortus secundus over in de verzamelbuisjes. Deze laatste liggen dicht naast de lissen van Henle, waarin een verhoogde osmotische druk aanwezig zou zijn. De verhoogde osmotische druk in de lissen van Henle, die zich ook in de directe omgeving van deze lissen zou voortzetten, zou de mogelijkheid bieden tot aantrekken van water uit de normotonische inhoud van de verzamelbuisjes. Afhankelijk van de behoefte van het lichaam aan water zou hier onder invloed van het anti-

diuretisch hormon water aan de inhoud van de verzamelbuisjes worden onttrokken. De concentrering van urine zou aldus in de verzamelbuisjes plaats vinden. Over de plaats van verdunning van de urine laten WIRZ c.s. zich niet uit.

Het plasma-ultrafiltraat dat na passage van de proximale tubulus dus achtereenvolgens een stijgende, dalende en weer stijgende osmotische druk heeft zal aldus een ideale kans geboden worden door passieve uitwisseling van opgeloste stoffen zich aan te passen aan de behoeften van het lichaam. In dit proces zou het antidiuretische hormon kunnen aangrijpen zonder dat grote osmotische drukverschillen behoeven te worden overwonnen.

Men veronderstelt nu dat de werking van het antidiuretische hormon bestaat uit specifiek op water gerichte permeabiliteitsveranderingen in de celwanden van de renale tubuli en verzamelbuisjes. Door verandering in de permeabiliteit voor water zal door de hypertonische opbouw water worden aangezogen. Deze hypothese vindt steun in de waarneming dat antidiuretisch hormon in de huid en blaaswand van kikkers een verhoogde permeabiliteit voor water kan veroorzaken [203, 223].

De gehele hypothese van WIRZ c.s. berust op waterverplaatsing van afdalende naar opstijgende lis van Henle. Om dit mechanisme energetisch te verklaren nemen HARGITAY, KUHN en WIRZ [116] het z.g. Haarnadelgegenstromprincipe aan. Dit geeft aan op welke wijze het physisch-chemisch te verklaren is dat bij doorstroming met een oplossing in één haarcapillair concentratieverschillen kunnen optreden. Dit principe is in een star systeem theoretisch juist. Of dit in vivo bij de veel gecompliceerder opstelling in de nier de grote osmotische drukverschillen kan geven kunnen wij niet beoordelen. Het is echter een basisprincipe dat opgesteld werd om de opbouw van continue concentratieverschillen te verklaren.

In 1956 puncteerde WIRZ [253] de proximale en distale tubulus. In de gehele proximale tubulus vond hij een normotonische inhoud. In de distale tubulus vond hij evenals WALKER c.s. [238] een isotonische inhoud. Verrassend was echter dat zowel bij diuresis als antidiuresis vlak bij de lis van Henle, dus in het meest proximale deel van de distale tubulus, steeds een hypotonische vloeistof werd gevonden. Wat de concentratie van de urine ook moge zijn, in het begin van de distale tubulus is de inhoud steeds hypotonisch. WIRZ veranderde daarom in 1956 zijn oorspronkelijke hypothese van waterverplaatsing van de afdalende naar de opstijgende lis van Henle. Hij neemt nu aan dat uit de opstijgende lis van Henle Na naar de afdalende lis gaat en water (onder invloed van antidiuretisch hormon) uittreedt uit de afdalende lis. De inhoud van de afdalende lis wordt hierdoor hypertonisch, die van de opstijgende hypotonisch.

Tegen deze modificatie van de oorspronkelijke hypothese kan men inbrengen, dat aldus de functies van de afdalende en opstijgende lissen van Henle verschillend zijn. Daar de epitheelwanden van de lissen van Henle

histologisch een zelfde structuur tonen lijkt dit moeilijk te accepteren.

Om dit bezwaar te ontwijken poneerden BERLINER c.s. [25] onlangs een hypothese over de mechanismen van verdunning en concentrering van urine. Zij gaan uit van een alzijdig en actief uittreden van Na (en Cl) uit de lissen van Henle naar het omgevende weefsel. Hierdoor wordt de inhoud van de gehele lis van Henle hypotonisch terwijl het antidiuretisch hormon hierop geen invloed zou uitoefenen. Deze Na-uitdrijving zou hèt mechanisme zijn

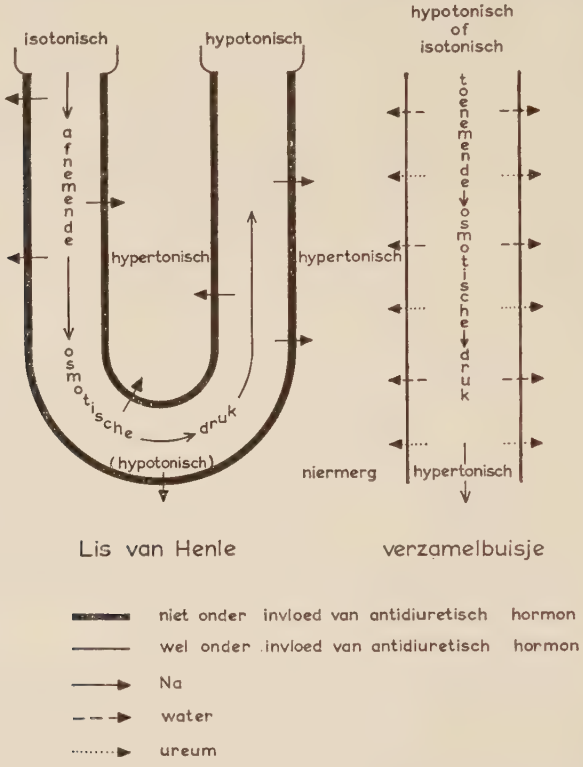


Fig. 9. Concentreringsmechanisme volgens de hypothese van Berliner c.s. (25).

dat de door WIRZ c.s. [254] experimenteel waargenomen concentratieverschillen in de nier opbouwt. Met deze hypothese is het niet moeilijk te begrijpen dat de inhoud van het proximale deel van de distale tubulus hypotonisch is. In dit gebied en meer distaal tot en met de verzamelbuisjes zou antidiuretisch hormon de wateruitwisseling kunnen beïnvloeden (fig. 9).

Een bezwaar van de hypothese van BERLINER c.s. is mogelijk dat WIRZ c.s. in de lissen van Henle een hypertone inhoud zou hebben waargenomen. In 1956 laat WIRZ [253] echter deze bevinding niet meer zo zwaar wegen. Hij baseert dan zijn inzichten over het verdunnings- en concentreringsvermogen van de nier slechts ten dele op zijn eerste bevindingen.

Omdat WIRZ c.s. het z.g. Haarnadelgegenstromprincipe nodig hebben en tevens aan de histologisch identieke cellen van de lissen van Henle verschillende functies toekennen, lijkt ons de hypothese van BERLINER c.s. aantrekkelijker. Wij zullen daarom de door BERLINER c.s. ontwikkelde inzichten gebruiken als basis voor onze beschouwing over de concentrering en verdunning van urine bij patiënten met n.d.i.. Wij hebben daarvoor echter geen van beide hypothesen in hun geheel nodig. Onze beschouwingen kunnen wij baseren op:

a. de experimenteel waargenomen

1. hypertoniciteit van het niermerg
2. hypotoniciteit van de inhoud van het proximale deel van de distale tubulus onder alle omstandigheden
3. het ontstaan van isotoniciteit in de distale tubulus, en op

b. de hypothese dat waarschijnlijk in de distale tubulus en zeker in de verzamelbuisjes de permeabiliteit voor water onder invloed van antidiuretisch hormon verandert.

Bij normale personen stellen wij ons de vorming van urine, wanneer o.a. de ammoniogenese en acidogenese buiten beschouwing worden gelaten, als volgt voor.

Ongeveer 80—85 percent van het glomerulusfiltraat wordt uit de proximale tubulus met de grote overmaat organische en anorganische verbindingen isotonisch teruggenomen. Deze proximale tubulus ligt in een isotonische omgeving. De overblijvende 15—20 percent van het isotonisch gebleven plasma-ultrafiltraat komt vervolgens in de nauwe lissen van Henle, waarvan de wanden NaCl actief naar het peritubulaire weefsel stuwen. Dit proces leidt tot de opbouw en handhaving van een gebied met verhoogde osmotische druk in het niermerg en tot hypotoniciteit van de inhoud van de lissen van Henle. Het is duidelijk dat de lissen van Henle impermeabel voor water moeten zijn en dat antidiuretisch hormon er geen of nauwelijks invloed op kan hebben. Uit de opstijgende lis van Henle stroomt dus een hypotonische vloeistof in de distale tubulus, die weer gelegen is in het isotonische gedeelte van het niermerg en de nierschors. Door waterafgifte aan deze isotonische omgeving kan de inhoud van de distale tubulus weer normotonisch worden. Op dit proces oefent waarschijnlijk het antidiuretisch hormon zijn werking uit. De inhoud van de distale tubulus stroomt vervolgens in het verzamelbuisje. Dit is gelegen in het gebied van de nierpapil waar een hypertoniciteit heerst. Onder invloed van antidiuretisch hormon kan hier water worden afgegeven doordat een concentratiegradiënt aanwezig is.

Het is duidelijk dat hypotonische urine in de lissen van Henle wordt gevormd, geconcentreerde urine in de verzamelbuisjes.

Theoretisch kan men als twee uitersten van osmotische druk van urine aannemen:

a. dat de urine dezelfde osmotische druk heeft als de hypotonische inhoud van de opstijgende delen van de lissen van Henle. Hierbij moet men aannemen dat de distale tubuli en verzamelbuisjes ondoorlaatbaar zijn voor water. Dit zal plaats kunnen hebben bij een waterbelasting en bij ongevoeligheid voor of afwezigheid van antidiuretisch hormon (nephrogene diabetes insipidus resp. hypophysaire-hypothalamische diabetes insipidus).

b. dat de urine dezelfde osmotische druk heeft als maximaal voor kan komen op de top van de nierpapil. Een dergelijk gebeuren is te verklaren als èn de distale tubulus èn de verzamelbuisjes vrij doorlaatbaar zijn voor water. Hierbij wordt maximale werking van antidiuretisch hormon verondersteld.

Alle toestanden tussen de onder *a.* en *b.* genoemde worden bereikt door het samenspel van verschillende mechanismen o.a.:

1. de snelheid waarmede NaCl uit de lissen van Henle wordt gepompt.
2. de permeabiliteit voor water van de distale tubuli en verzamelbuisjes zonder werking van antidiuretisch hormon.
3. de vergroting van de permeabiliteit voor water door de werking van antidiuretisch hormon.
4. de bloeddoorstroming in het niermerg, die, tezamen met de waterresorptie uit de verzamelbuisjes, een nivellerende invloed op de hypertonische concentratie-opbouw in het niermerg zal hebben.
5. de ureumconcentratie in het peritubulaire weefsel, die mogelijk de hypertoniciteit kan bevorderen.
6. de invloed van hormonen o.a. van de bijnier.

Op grond van bovengenoemde beschouwingen zouden wij de vorming van een hypotonische urine kunnen zien als het resultaat van een slechts weinig veranderd product dat uit de lissen van Henle komt. De mate waarin deze vloeistof osmotisch een verandering heeft ondergaan zal voor een belangrijk gedeelte afhankelijk zijn van de invloed van het antidiuretisch hormon. De sterk hypotonische urines die men bij een goed gehydreerde patiënt met n.d.i. waarneemt zal nagenoeg identiek zijn met de inhoud die uit de lissen van Henle in de distale tubuli stroomt.

Het is moeilijk te verklaren dat een patiënt met n.d.i. onder bepaalde omstandigheden toch tot ongeveer 1.020 kan concentreren. Ook wij hebben dit bij onze patiënt gevonden (zie hoofdstuk IV). Dit wordt echter alleen waargenomen wanneer niet voldoende vocht is toegevoerd, waardoor een hypertonische dehydratie ontstaat.

Wij vonden als gevolg van de hypertonische dehydratie een duidelijk verlaagde glomerulusfiltratie en renale bloeddoorstroming (zie hoofdstuk X). In welke mate de zo juist genoemde mechanismen 1., 2., 4. en 5. door deze dehydratie worden beïnvloed is niet bekend.

De hyperelectrolytaemie zal eveneens de neiging tot het vormen van urine met verhoogd s.g. bevorderen. De invloed hiervan is echter moeilijk te waarderen omdat de osmotische druk van de urines onder deze omstandigheden hoger kan liggen dan die van de extracellulaire vloeistof.

Er is geen reden om aan te nemen dat onder omstandigheden van hypertonische dehydratie de Na-pomp in de lissen van Henle niet of onvoldoende zou werken. Er bestaat meer reden dat deze pomp versterkt werkt daar er een hyperelectrolytaemie bestaat en de daaruit mogelijk resulterende verhoogde Na-concentratie van het restant van het plasma-ultrafiltraat tot versterkte werking noopt. Bovendien geeft de gevonden vermindering van de glomerulusfiltratie een langzamere doorstroming door het nephron. Wirz vond ook nog dat bij antidiurese een hypotonische vloeistof uit de lissen van Henle in de distale tubulus stroomde.

Uit een en ander zouden wij moeten concluderen dat de distale tubuli en verzamelbuisjes zonder de werking van antidiuretisch hormon toch nog enigszins permeabel voor water moeten zijn. De geringe doorstroming van de tubuli onder deze omstandigheden biedt mogelijk meer kans tot wegzuigen van water.

HOOFDSTUK IX

DE VERSCHILLENDE NIERFUNCTIES IN DE EERSTE TWEE LEVENSJAREN

A. LITERATUUROVERZICHT

Wij verrichtten bij onze jeugdige patiënt met n.d.i. enkele nierfunctieonderzoekingen. Daar verschillende van de functies leeftijdsafhankelijk zijn is voor de interpretatie van de resultaten van zulk een onderzoek een samenvatting van de nierphysiologie gedurende de eerste levensmaanden van belang.

a. *Glomerulusfiltratie*

Voor de bepaling van de glomerulusfiltratie bij pasgeborenen werd o.a. gebruik gemaakt van mannitol [17, 202], inuline [13, 15, 16, 18, 63, 172, 232], endogeen creatinine [15, 34, 63, 115, 200] en ureum [15, 107, 171, 172, 202, 205, 256]. Welke verbindingen men ook neemt en welke vergelijkingssystemen (lichaamsoppervlak, totaal lichaamswater, extracellulair volume etc.) men ook gebruikt, alle onderzoekers vinden bij pasgeborenen een duidelijk verlaagde glomerulusfiltratie vergeleken met volwassenen. De glomerulusfiltratie wordt vier tot zeven maanden, respectievelijk zes tot 24 maanden na de geboorte „normaal" als men als maatstaf neemt het niergewicht respectievelijk het lichaamsoppervlak. Het gebruikte vergelijkingssysteem bepaalt dus min of meer willekeurig het tijdstip waarop men de nierfunctie van de pasgeborene als „normaal" kan beschouwen. Zo ontstaan soms absurde uitkomsten. Baseert men zich b.v. op het lichaamsgewicht dan zou de functionele capaciteit van de nier na het derde levensjaar afnemen [192]!

Met het lichaamsoppervlak als basis van berekening heeft men gevonden dat de glomerulusfiltratie van de pasgeborene 30 à 50 percent bedraagt van die van de volwassene [19]. Bij praematuren is de filtratie dan nog lager [200, 232]. Volgens Rubin c.s. [202] kan het daarbij tot het begin van het derde levensjaar duren voordat de glomerulusfiltratie het niveau van dat bij de volwassene bereikt. Volgens West c.s. [245] wordt een volwassen niveau van glomerulusfiltratie veel vroeger in het leven gevonden. Maar deze onderzoekers gebruikten grote hoeveelheden infusievloeistof, waardoor de diurese groter werd. Dit beïnvloedt volgens Vesterdal en Tudvad [232] o.a. de glomerulusfiltratie.

Friis-Hansen [96] vindt boven de leeftijd van vier maanden een „normale" glomerulusfiltratie wanneer hij deze grootheid berekende op het extracellulaire

volume. Hij meent daarom dat het extracellulaire volume per m^2 lichaamsoppervlak boven vier maanden onafhankelijk is van de leeftijd.

b. *Tubulusfunctie*

Voor de bepaling van de tubulusfunctie maakt men o.a. gebruik van phenolsulftaleïne, para-aminohippuurzuur en diodrast. Dean en McCance [63] zijn de enigen die de diodrastclearances bij zuigelingen bepaalden. De andere onderzoekers [19, 63, 94, 202, 232, 245] gebruikten de para-aminohippuurzuurclearance. Men neemt op goede gronden aan, dat bij volwassenen de para-aminohippuurzuur- en diodrastclearances de renale bloeddoorstroming weergeven, als men de hoeveelheid bloed die naar de nierkapsel stroomt buiten beschouwing laat. Het is de vraag of deze premisse ook geldt bij het onderzoek van de tubulusfuncties van de pasgeborene, zuigeling en kleuter.

De renale bloeddoorstroming berekend naar het lichaamsoppervlak bleek bij alle genoemde onderzoekingen bij de pasgeborene 15 à 40 percent te bedragen van die bij volwassenen. Of deze lage tubulaire clearance van de pasgeborene en zuigeling veroorzaakt wordt door functionele onrijpheid van de tubuluscellen of door relatief grotere bloedtoevoer naar de nierkapsel of alleen door verminderde bloeddoorstroming van de nier is niet uitgemaakt. Men heeft nimmer tijdens tubulaire clearance-onderzoekingen bij deze kinderen bloed uit de vena renalis onderzocht. Wel vonden West c.s. [245] dat de maximale tubulaire functie parallel loopt met de rijping van de tubulus om bij lage spiegels para-aminohippuurzuur uit te scheiden. Dit zou er op kunnen wijzen dat er eerder een onrijpheid van de tubuluscel bestaat om para-aminohippuurzuur uit te scheiden dan een verlaagde bloeddoorstroming.

Met het lichaamsoppervlak als maatstaf voor berekening van de renale bloeddoorstroming komen sommige onderzoekers [245] tot normale „volwassen" waarden na de derde à vierde levensmaand, anderen [91, 202] pas na het eerste levensjaar.

c. *Filtratiefractie*

Onder physiologische omstandigheden is bij volwassenen de tubulaire clearance van para-aminohippuurzuur vrijwel gelijk (92 %) aan de renale bloeddoorstroming. De verhouding glomerulusfiltratie/renale bloeddoorstroming (filtratiefractie) is onder normale omstandigheden bij volwassenen ongeveer 0.20. Dit houdt in dat 1/5 van het bloed dat de nier doorstroomt in de glomerulus wordt gefiltreerd.

Bij de pasgeborene en jonge zuigeling is het directe bewijs dat de renale bloeddoorstroming practisch gelijk gesteld mag worden met de para-aminohippuurzuurclearance niet geleverd. De spreiding (0.19—0.43) in de grootte van de filtratiefractie bij deze kinderen door verschillende onderzoekers gevonden, is aanzienlijk [14, 17, 94, 202, 232, 245]. Gemiddeld ligt echter de waarde

voor de filtratiefractie op deze leeftijden duidelijk boven die van gezonde volwassenen. Hieruit zou men kunnen concluderen dat de functionele capaciteit van de glomerulus en tubulus in de zuigelingenleeftijd zich niet parallel ontwikkelen.
Met inachtneming van de onder a. en b. vermelde opmerkingen kan geconcludeerd worden dat de filtratiefractie bij pasgeborenen relatief groter is dan bij volwassenen door de relatief grotere glomerulusfiltratie. Door bepaling van de maximale capaciteit tot terugresorberen van glucose ($Tm_{glucose}$) en door vergelijking daarvan met de inulineclearance vond men een zelfde verschijnsel [166].

Met het lichaamsoppervlak als maatstaf voor berekening vinden sommige onderzoekers [19, 245] een „volwassen" waarde van de filtratiefractie na de zesde levensmaand; anderen vér in het tweede levensjaar [94, 202].

d. *Ureaclearance*

Algemeen heeft men gevonden dat de ureaclearance van de pasgeborene, onafhankelijk van de maatstaf ter vergelijking verlaagd is [15, 107, 171, 172, 202, 205, 256]. De formule van Van Slyke houdt grofweg rekening met de grootte van de diurese. Het ureum dat gefiltreerd wordt gaat in de tubulus ten dele weer passief terug in de bloedbaan. Bij een kleine diurese kan deze terugdiffusie relatief groter zijn. McCance c.s. [172] en Barnett c.s. [15] zagen bij pasgeborenen met oplopende diurese in de eerste levensdagen een stijging van de ureaclearance.

Het eiwitgehalte van de voeding heeft invloed op de grootte van de ureaclearance [94, 104].

Het tijdstip van „normalisering" van de ureaclearance bij zuigelingen, vergeleken met die van volwassenen na correlatie met het lichaamsoppervlak, wordt door verschillende auteurs verschillend opgegeven. Zo vonden Rubin c.s. [202] dat soms pas na het tweede levensjaar een „volwassen" waarde wordt bereikt. Dit zijn echter wel uitzonderingen en men neemt aan dat meestal omstreeks het einde van het eerste levensjaar waarden worden bereikt, die gelijk zijn aan die van volwassenen. Het is echter moeilijk de hydratietoestand en het dieet van de onderzochte personen bij deze onderzoekingen te waarderen. Hierdoor wisselen de uitkomsten sterk.

Concluderend kan men dus aannemen dat meestal na twaalf maanden de ureaclearance waarden heeft bereikt die op het niveau van gezonde volwassenen liggen.

e. *Uitscheiding van water en osmotisch-actieve stoffen*

Diverse onderzoekingen zijn verricht om de diurese na belasting met water na te gaan [5, 20, 40, 169, 200, 231]. Hierbij is gebleken dat de pasgeborene in staat is een sterk verdunde urine te produceren [40, 169, 200, 231].

Het vermogen van de nier van de pasgeborene om in een bepaald tijdsbestek toegediend water uit te scheiden lijkt minder goed ontwikkeld te zijn dan bij de volwassene. VESTERDAL [231] heeft aangetoond dat dit vermoedelijk toe te schrijven is aan een gebrek aan „solute load".

De maximale osmolaire concentratie van de urine van de pasgeborene bedraagt nooit meer dan de helft van die van de volwassene [19, 68, 114, 256, 257], hoewel deze concentratiefunctie soms vroeg kan rijpen [193]. In hoeverre hierbij het antidiuretisch hormon betrokken is blijft nog enigszins duister [5, 15, 119]. Recente onderzoekingen van RODECK [199] wijzen op een onrijpheid van de productieplaats(en) van neurosecreet in het hypophyse-hypothalamus gebied.

Men kan algemeen aannemen dat het concentreringsvermogen van de nier, gemeten aan het s.g. van de urine na de leeftijd van vijf à zeven maanden, hetzelfde is als van volwassenen.

f. *Regeling van het zuur-base evenwicht*

Een functioneel gerijpte nier maakt voor de handhaving van het zuur-base evenwicht gebruik van verschillende mechanismen. Daar normale praematuren en à terme geborenen de eerste dagen na de geboorte vaak tot een metabolische acidose neigen doet zich de vraag voor welke mechanismen te kort schieten.

De carbo-anhydrase activiteit van de nier lijkt altijd goed ontwikkeld [62, 222]. Dit door PITTS c.s. [190, 191] bij volwassenen beschreven mechanisme ter conservering van bicarbonaat, is reeds bij praematuren goed ontwikkeld [222].

De ammoniogenese zou bij jonge praematuren insufficiënt zijn [108], doch al na enkele weken normaal ontwikkeld [201]. Bij à terme geborenen echter zou dit mechanisme van de geboorte af voldoende gerijpt zijn [188]. Het feit dat de titreerbare aciditeit in de urine van praematuren en à terme geborenen laag is, kan het gevolg zijn van de voeding en van het benutten van phosphaten.

Concluderend kan men zeggen dat de metabolische acidose van deze kinderen waarschijnlijk berust op lage phosphaatexcretie en op verhoogde productie van organische zuren [194, 250]. Dat zij wel zure phosphaten kunnen uitscheiden blijkt uit het onderzoek van RUBEN c.s. [201]. Deze vonden na intraveneuze toediening van phosphaten met gelijktijdig orale belasting met calciumchloride dat de nier van een vier weken oude praematuur in staat is de titreerbare aciditeit van de urine te verhogen tot waarden die bij volwassenen worden gevonden.

Men neemt aan dat de zuigeling vanaf enkele weken na de geboorte een normaal zuur-base evenwicht kan handhaven.

B. BESPREKING VAN DE LITERATUURGEGEVENS OVER NIERFUNCTIEONDERZOEKINGEN OP JEUGDIGE LEEFTIJD

Het onderzoek van de nierfuncties bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kleuters is vooral de laatste vijftien jaar goed ontwikkeld. De uitkomsten zijn echter niet zo gemakkelijk te waarderen en te vergelijken.

Het geheel van lichamelijke functies is op de zuigelingenleeftijd totaal verschillend van die bij volwassenen. Het kan de vraag zijn of men de nierfunctie wel goed kan vergelijken als men ze geïsoleerd uit dit complex haalt.

Verder zijn de voor onderzoek gebruikte stoffen en technieken alsmede de omstandigheden waaronder de proeven werden verricht dermate verschillend dat onderlinge vergelijking van de uitkomsten moeilijk is.

Het verkrijgen van bloed (venapunctie of capillairprik) en urine (catheteriseren) geven pijnprikkels en emoties die mechanismen in werking kunnen zetten waarvan de invloeden op de uitkomsten aanzienlijk en wisselend kunnen zijn. Deze zullen aan de waarneming ontsnappen [169, 189, 232]. Bij de interpretatie van de uitkomsten moet dus vooropgesteld worden dat deze pijnprikkels en emoties de glomerulaire en tubulaire clearances kunnen veranderen.

Ook het opvangen van urine, bij meisjes met behulp van de babymat en bij jongens met een aan de penis bevestigd opvangsysteem, is geen ideale methode. De periode van onderzoek hangt hiermede af van de spontane urineproductie van de onderzochte. Bovendien bestaat kans op urineverlies en verontreiniging die van des te groter invloed is naarmate de urineproductie klein en de onderzoekperiode kort is [151].

Bij iedere methode van verzamelen van urine speelt de zg. „delay-time" een rol. Dit is de tijd die de urine nodig heeft om van het nierbekken in de blaas te komen. De grootte van deze foutenbron neemt toe naarmate de urineproductie kleiner en de verzameltijd korter is.

De hydratietoestand van zuigelingen kan sterk variëren. Dit heeft zijn weerslag op de uitkomsten van een nierfunctie-onderzoek. Niet alle onderzoekers geven aan deze factor bij hun onderzoek te hebben gewaardeerd.

Al deze factoren spelen bij kinderen een grotere rol dan bij volwassenen. Daardoor worden gemakkelijk foutieve uitkomsten verkregen.

De verschillen in uitkomsten van de onderzoekingen over de nierfuncties bij jonge kinderen gelden vooral de clearance-onderzoekingen. De gebruikte stoffen wisselen nogal; b.v. endogeen creatinine, inuline of mannitol voor bepaling van de glomerulusfiltratie en diodrast of para-aminohippuurzuur voor de tubulusfunctie. Van mannitol is het bekend dat het een diuretische werking heeft [210]. Het hanteren van de endogene creatinineclearance is bij zuigelingen discutabel, zeker wanneer er een gestoorde nierfunctie bestaat [151, 200].

De verschillen in uitkomst van clearancebepalingen ontstaan ook door

wisselende techniek bij het onderzoek. In de discussie over „single injection" techniek [230] en de continue infusiemethode pleit veel voor de laatste methode [94, 210]. Hierbij ontstaat o.a. een evenwichtstoestand, een gering verschil in veneus en arterieel gehalte en is irregulaire resorptie afwezig. Bovendien valt de invloed van de „delay-time" voor een belangrijk deel weg. Toch dwingt het onderzoek bij kleine kinderen vaak tot de „single injection" techniek. Hiermede ontstaan bij kinderen gemakkelijk fouten [70, 94].

Zelfs wanneer de bovengenoemde factoren buiten beschouwing worden gelaten stuit een juiste interpretatie op theoretische moeilijkheden [170]. Deze betreffen het probleem welke maatstaven men aan moet leggen om de functionele capaciteit van een zich ontwikkelende nier in een leeftijdsonafhankelijke maatstaf uit te drukken. In de praktijk maakt men daarbij gebruik van enkele grootheden die min of meer correleren met het reële functionele vermogen van de nier o.a.

het niergewicht in grammen
het lichaamsoppervlak
het lichaamsgewicht
de lichaamslengte
het totale lichaamswater
de grootte van het extracellulaire volume.

Het is begrijpelijk dat een leeftijdsonafhankelijke relatie tussen nierfunctie en bovengenoemde grootheden niet van toepassing is wanneer de nier nog niet functioneel gerijpt is [202].

Meestal baseert men op de kinderleeftijd de clearance op het lichaamsoppervlak. Dit wordt verkregen door gebruik te maken van de tabellen van Dubois en Dubois [23] of voor kleine praematuren van de formule van Klein [146].

De grootte van het extracellulaire volume schijnt een betere maatstaf voor de nierfunctie. Het zijn vooral Friis-Hansen [96] en Ikkos [131] die daarop gewezen hebben. Zij prefereren de grootte van het extracellulaire volume als vergelijkingsmaatstaf voor de nierfunctie, omdat dit het medium is waarmede de nier werkt. De eerste onderzoeker komt aldus tot clearances die boven de leeftijd van vier maanden vergelijkbaar zijn met die van volwassenen. Ikkos vindt langs geheel andere weg een nauwe relatie tussen clearances en extracellulair volume. Hij voerde nl. inulineclearances uit bij patiënten met acromegalie, die zoals bekend een vergroot extracellulair volume hebben. Hij vond bij deze patiënten een normale clearance wanneer hij die berekende op de grootte van het extracellulair volume. Bij vergelijking met het lichaamsoppervlak had deze clearance een lagere waarde.

Het concept om het extracellulaire volume als maatstaf voor de nierfunctie aan te nemen is aantrekkelijk.

Men vindt bij dehydratie verlaagde clearances. Vooral bij de hydrolabiele pasgeborene en jonge zuigeling, waarbij het extracellulaire volume per kilogram lichaamsgewicht groter is dan bij volwassenen [247] kan dit van belang zijn. Zo is het mogelijk bij zuivere dehydratie beter te differentiëren tussen tijdelijke (reversibele) verminderde nierfunctie en irreversibele stoornissen. Het op oudere leeftijd bereiken van een vaste correlatie tussen nierfunctie en lichaamsoppervlak bij gezonden kan er op wijzen dat de extracellulaire ruimte per m^2 lichaamsoppervlak constant is geworden.

Het tijdstip van volledige rijping van de nier voor alle functies is dus niet te geven. Technische moeilijkheden, verschillen in gebruikte stoffen en technieken en omstandigheden waaronder de onderzoekingen werden verricht zijn hiervan de oorzaak. Ook de moeilijkheden met de interpretatie van de gevonden waarden staan een afgerond oordeel in de weg. Bovendien zullen individuele variaties voorkomen.

HOOFDSTUK X

INULINE-, PARA-AMINOHIPPUURZUUR- EN UREACLEARANCES, EXTRACELLULAIRE VOLUME EN RENALE VAATWEERSTAND BIJ ONZE PATIËNT. DE ONTWIKKELING VAN GLOMERULUS- EN TUBULUSFUNCTIE. DISCUSSIE

A. INLEIDING

In het voorafgaande hebben wij gezien, dat patiënten met n.d.i. aanzienlijke hoeveelheden „vrij" water kunnen verliezen.

Het is begrijpelijk dat het lichaam over enige compensatiemechanismen tegen dit waterverlies moet beschikken.

De extrarenale factoren (hyperelectrolytaemie, niet zweten, vasoconstrictie), die dit verlies enigszins compenseren zijn reeds besproken (hoofdstuk V en VIII)

Om een indruk te krijgen van renale verdedigingsmechanismen tegen uitdroging gingen wij met inuline en ureum de glomerulusfiltratie en met para-aminohippuurzuur (PAH) de renale bloeddoorstroming na. De clearances werden meerdere malen gemeten tijdens een proefopstelling waarbij de patiënt van zo goed mogelijke hydratie door vochtbeperking in een matige dehydratie werd gebracht.

Tijdens deze proef werden tevens inulineruimten (extracellulaire volume) bepaald en renale vaatweerstanden berekend. De grootte van het extracellulaire volume werd tevens gebruikt als omrekeningsfactor voor de clearances ter vergelijking met die van volwassenen (hoofdstuk IX).

Tevens worden in dit verband de resultaten medegedeeld van het vervolgen van de ontwikkeling van de glomerulus- en tubulusfunctie tijdens de eerste twee levensjaren. Hiertoe werden op verschillende leeftijden ureaclearances uitgevoerd en phenolroodexcreties gemeten.

B. METHODEN

Voor de bepaling van de concentratie van de gebruikte verbindingen in bloed, serum en urine die in dit hoofdstuk aan de orde komen, wordt verwezen naar analytische methodieken.

1. *Bepaling van de inuline-, para-aminohippuurzuur-, ureum- en phenolrood-clearances*

De inuline- en para-aminohippuurzuurclearances (C_{In} en C_{PAH}) werden gelijktijdig uitgevoerd. Het inuline werd als steriele 10 % suspensie betrokken van Warner-Chilcott Laboratories, New York. PAH was een pro anal. monster. Dit werd opgelost in natronloog tot pH = 7.4 en daarna gesteriliseerd. Vóór het gebruik werd de inulinesuspensie door verwarming opgelost en gemengd met de PAH-oplossing. Dit mengsel was vrij geconcentreerd bereid om tijdens de proef de patiënt niet te veel vocht toe te dienen. De intraveneuze infusie van deze vloeistof geschiedde met behulp van een apparaat voor constante infusie (Physiol. Lab. Lund).

De infusiesnelheid werd gedurende deze tijd constant gehouden en bedroeg 13.36 ml per uur. Dit kwam overeen met 6.30 mg inuline per minuut en 4.96 mg PAH per minuut. Op deze leeftijd kreeg patiënt normaal ongeveer 120 ml voeding en vocht per uur.

In het infusie-apparaat werd gewerkt met 3 B.D. Luerlockspuiten van 50 ml. De reproduceerbaarheid van hun „outflow" variëerde van 0.3 tot 0.6 percent zodat dit tevens de te verwachten spreiding is in het volume en de dosering van inuline en PAH.

De „outflow" en concentratie m.a.w. de doseringen van inuline en PAH werden zodanig gekozen dat na een „priming dose" de hoeveelheid geïnfundeerd inuline en PAH bloedspiegels gaven, die hoog genoeg waren om nauwkeurig te kunnen worden bepaald. Daarnaast werd er op gelet dat de bloedspiegels niet zo hoog stegen dat de clearances afhankelijk werden van de bloedconcentraties [210].

De proef werd uitgevoerd toen onze patiënt bijna 13 maanden oud was. De patiënt werd gedurende de proef in horizontale houding verpleegd. Ruim anderhalf uur voor clearanceperiode I (zie tabel 5 en fig. 10) werd bij de venasectie een locaal anaestheticum gebruikt. Verder werden tijdens de uitvoering van de proef geen anaesthetica en sedativa gegeven. 's Ochtends om zes uur werd hem voor het laatst zijn standaardvoeding (zie fig. A) verstrekt. Om zijn calorische behoefte enigszins te dekken werd hem direct na het verrichten van de venasectie oraal éénmaal 55 ml zoutloze melk met rijstebloem en glucose gegeven. Aldus ontstond matige dehydratie.

Om 10.30 uur werd een venasectie verricht en een polytheencatheter in een vena van het linker onderbeen ingebracht. Het infuus met physiologische zoutoplossing werd om 10.53 uur omgezet in inuline en PAH, nadat te voren een „priming dose" door de catheter was toegediend en de patiënt was gewogen. Om de patiënt zo weinig mogelijk te belasten en om de invloed van emoties op de nierfunctie te beperken werd de urine in een aan de penis bevestigd opvangsysteem verzameld. De mictie werd zonodig opgewekt door lichte, kortdurende afkoeling van de onderbuik met diaethylaether. Enige

dagen tevoren was door catheterisatie nagegaan of bij onze patiënt terstond na een mictie nog urine in de blaas geretineerd werd. Dit bleek niet het geval te zijn.

Op bovenbeschreven wijze werden zowel voor inuline als PAH nauwelijks schommelende bloedspiegels (zie fig. 10) en vrij constante clearances gedurende de clearanceperioden I t/m IV bereikt.

Daar onze patiënt lijdt aan polyurie en de opvangperioden van de urines niet te kort werden genomen was de urineproductie in de clearanceperioden I t/m IV steeds hoger dan 26 ml. In perioden V en VI was deze lager door de opgetreden dehydratie (zie fig. 10). Van ieder urinemonster werd nauwkeurig het volume gemeten. De concentraties van inuline, PAH en ureum werden daarin in duplo bepaald.

Vóór de proef en zesmaal na spontane urinemictie werd per venapunctie $\pm$ 3 ml bloed afgenomen. Daarin werden in duplo bepaald: inuline, PAH, ureum. Ook het haemoglobine- en totaal eiwitgehalte en de haematocriet werden daarin bepaald (zie formule 9 en tabel 7).

Bij het uitwerken van de resultaten werd het gemiddelde van iedere duplobepaling gebruikt.

De eerste clearanceperiode werd 79 minuten na het begin van de inuline- en PAH-infusie begonnen. Hierdoor konden wij op redelijk constante bloedspiegels rekenen.

De infusie duurde totaal 571 minuten, waarbij de verschillende waarnemingen (clearances, grootte van het extracellulaire volume etc.) werden gedaan gedurende de laatste 463 minuten (zie fig. 10).

De waarden van de absolute clearance ($C_{abs.}$ in ml/min) van inuline en PAH werden berekend uit:

$$C_{abs} = \frac{U \times V}{B} \text{ ml/min} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \quad (1)$$

waarin:

U = concentratie van de verbinding in urine

B = concentratie van de verbinding in serum

V = urineproductie in ml/min.

Om de uitkomsten te kunnen toetsen aan normaalwaarden werden ze omgerekend op het:

a. gemiddelde lichaamsoppervlak van een volwassene (1.73 m^2)

$$C_{opp.} = C_{abs.} \times \frac{1.73}{\text{opp. patiënt}} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \quad (2)$$

b. gemiddelde extracellulaire volume (ECV) van een volwassene (hiervoor werd aangenomen: 16 percent van het volwassen standaardlichaamsgewicht (70 kg) uitgedrukt in liters = 11.2 liter)

$$C_{ECV} = C_{abs.} \times \frac{11.2}{ECV\ patiënt} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (3)$$

Voor ureum werd de clearance ook steeds berekend in percenten van normaal, daar wij in dit onderzoek zowel met maximum (C_m) als met standaard (C_s) clearances te doen hebben [187]. Voor deze grootheden geldt dan:

$$C_m = \frac{U \times V}{B} \times \frac{1.73}{opp.\ patiënt} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (4)$$

en

$$C_s = \frac{U}{B} \sqrt{\frac{V \times 1.73}{opp.\ patiënt}} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (5)$$

Voor C_m werd als normaalwaarde aangenomen 75 ml/min. en voor C_s 54 ml/min., zodat de percentuele clearance te berekenen is.

2. *Bepaling van het extracellulaire volume*

De constante infusiemethode maakte berekening van de inulineruimten (V_{In}) tijdens de clearanceperioden mogelijk. Deze maat voor het extracellulaire volume (ECV) werd verkregen volgens het z.g. verdunningsprincipe met de formule:

$$V_{In} = \frac{A}{B} \times 0.93 \text{ liter} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (6)$$

waarin:

A: aantal mg inuline, dat in het lichaam (niet in de blaas) aanwezig is, wanneer de plasma (serum-) spiegel B mg/l bedraagt. Dit is het aantal op een bepaald moment geïnfundeerd inuline min het aantal mg inuline dat totaal is geëxcreteerd.

Bij de berekeningen van de inuline- en PAH-clearances werd geen rekening gehouden met een verandering van het lichaamsoppervlak of van het extracellulaire volume gedurende de proef. Dit zou overeenkomen met een correctie van ongeveer twee percent.

3. *Bepaling van de renale vaatweerstand*

Voor de berekening van de totale renale vaatweerstand (RVW) pasten wij een modificatie toe van de formule, die door SMITH [210] wordt gegeven nl.:

$$RVW = \frac{P}{ERB} \times 1328 \text{ dynes. sec. cm}^{-5} \quad \ldots\ldots\ldots \quad (7)$$

waarin de gemiddelde arteriële bloeddruk (P)

$$P = P_{diast.} + 0.4\ (P_{syst.} - P_{diast.}) \text{ mm Hg} \quad \ldots\ldots\ldots \quad (8)$$

en waarin de effectieve renale bloeddoorstroming (ERB)

$$ERB = \frac{C\ PAH}{1 - haematocriet} \times \frac{1}{60} \text{ ml/sec} \quad \ldots\ldots\ldots \quad (9)$$

De dimensie van RVW met de factor 1328 volgt uit

$$RVW = \frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/sec}} = \frac{1.36 \times 980.6 \text{ dynes. cm}^{-2}}{\text{cm}^3 . \text{ sec}^{-1}} = 1328 \text{ dynes. sec. cm}^{-5}$$

Tijdens iedere clearanceperiode werd de systolische en diastolische bloeddruk 2 à 3 maal auscultatoir bepaald met behulp van een opblaasbare rubberband van zes cm breedte aangesloten op een kwikmanometer (zie tabel 8).

De gemiddelde arteriële bloeddruk (P) werd berekend uit de gemiddelden van de systolische en diastolische bloeddrukken uit tabel 8. Bij de berekening van P werd gebruik gemaakt van formule 8 [32, 58, 103].

De effectieve renale bloeddoorstroming (ERB) werd berekend met behulp van duplobepalingen van haematocriet en C_{PAH} volgens formule 9. De haematocrietbepaling geschiedde volgens de Wintrobe-micromethode. Hierbij werd gedurende één uur met 3000 omwentelingen per minuut gecentrifugeerd. Correcties voor zg. „trapped plasma" werden niet toegepast.

4. *De bepaling van de 24-uurs-ureaclearance en de phenolroodexcretie*

Om de ontwikkeling van de glomerulusfunctie te vervolgen werd op verschillende leeftijd een 24-uurs ureaclearance uitgevoerd. Hierbij werd overdag enkele malen de bloedspiegel van ureum bepaald zodat wij in deze proefopstelling een goede en reproduceerbare maatstaf hadden ter beoordeling van de glomerulusfiltratie.

Van de ontwikkeling van de tubulusfunctie kregen wij een indruk door gedurende de eerste twee levensjaren vijfmaal de phenolroodexcretie te bepalen. De daarbij gevolgde methodiek is die welke door BEHRENDT [23] wordt beschreven.

C. RESULTATEN

1. *Clearance van inuline (C_{In}), para-aminohippuurzuur (C_{PAH}), ureum (C_U) en filtratiefractie (FF)*

De clearanceproef valt uiteen in zes clearanceperioden (zie tabel 5).

Tot twaalf uur na het einde van de infusieproef werd de urine van patiënt kwantitatief verzameld. Wij waren aldus in staat 95.2 percent van het geïnfundeerde inuline en 97.3 percent van het geïnfundeerde para-aminohippuurzuur te verzamelen.

In fig. 10 is te zien dat de bloedspiegels van inuline en PAH gedurende de eerste vier clearanceperioden vrijwel constant zijn. Ook de waarden van C_{In} en C_{PAH} blijken in de perioden I tot en met IV vrij constant (zie tabel 5).

Uit de normaalwaarden in tabel 5 blijkt dat bij onze patiënt zowel C_{In} als C_{PAH} als C_U duidelijk lager zijn dan normaal. Men vindt meestal voor normale kinderen van deze leeftijd (ruim één jaar) waarden voor deze clearances zoals bij volwassenen (zie hoofdstuk IX).

Tabel 5. *Verloop tijdens infusieproef van continue clearances van inuline, par*

Clearance periode	Duur van clearance periode	Minuten-volume in ml/min.	Serumconcentraties * in mg per 100 ml			U × V in mg/min.		$\frac{U \times V}{B} \times \frac{1.73}{Opp}$ in ml/min.	
			In	*PAH*	*Ureum*	*In*	*PAH*	*In*	*PAH*
I	12.12—13.48	0.322	42.3	5.80	51.2	517	340	58.7	273
II	13.48—15.24	0.278	44.8	6.00	52.—	537	368	57.7	295
III	15.24—16.38	0.445	47.4	5.93	52.5	585	387	59.2	314
IV	16.38—18.15	0.294	48.5	6.40	53.—	570	319	56.3	240
V	18.15—19.00	0.242	50.6	6.62	—	534	353	51.0	256
VI	19.00—19.55	0.164	51.5	7.10	—	479	312	44.7	211
Ikkos (131) volwassenen op 1.73 m^2 en op ECV								99	481
„Normal values" (**) volwassenen								125	—
Rubin c.s. (202) ± 12 maanden								120	600
West c.s. (245) ± 12 maanden								—	650
Smith (210) volwassenen								136	717
Peters en Van Slyke (187) volwassenen									
Schoental c.s. (205) 2 tot 12 maanden									
Gordillo c.s. (106), lichaamsopp. tussen 0.52 en 0.89 m_2								111	509

* gemiddelde concentratie van periode, afgeleid door interpolatie uit fig. 10.

** SUNDERMAN, F. W., BOERNER, F.: Normal values in clinical medicine. London—Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1949.

minohippuurzuur (PAH) en ureum vergeleken met normale waarden uit de literatuur

Ureum				$\frac{U \times V}{B} \times \frac{11.2}{ECV\ pat.}$ in ml/min.		$\frac{C_{In}}{C_{PAH}} = FF$
C_m formule 4 zie pag. 72	C_s formule 5 zie pag. 72	C_m in percenten	C_s in percenten	*In*	*PAH*	
—	21.5	—	40	87.0	418	0.21
—	24.8	—	46	85.6	437	0.20
35.5	—	47	—	87.7	466	0.19
—	20.8	—	39	83.4	355	0.24
—	—	—	—	75.6	380	0.20
—	—	—	—	66.3	313	0.21
				108	557	0.21
75	54	100	100			
						0.21—0.31
75	54					0.12—0.31
75	54					
73	50.5					
						0.19—0.27

Ikkos ^{131}-Clearances (berekend op 1.73 m^2) $C_{In} = 67 \times Opp. - 17 = 99$
$C_{PAH} = 489 \times Opp. - 365 = 481$

(berekend op ECV) $C_{In} = 6.45 \times ECV + 36 = 108$
$C_{PAH} = 52.9 \times ECV - 35 = 557$

Deze verlaging is waarschijnlijk een gevolg van de dehydratie.

In alle zes clearanceperioden vinden wij een vrij constante filtratiefractie (zie tabel 5). Dit zou mogelijk kunnen wijzen op een nauwe relatie tussen de renale bloeddoorstroming en de glomerulusfiltratie.

Van een relatie tussen dehydratie en glomerulusfiltratie en renale plasmadoorstroming konden wij een indruk krijgen door de patiënt gedurende onze proefopstelling te laten dorsten. Daarom voegden wij twee clearanceperioden aan de eerste vier toe nl. perioden V en VI. Deze duurden vrij kort, waardoor de gevonden clearancewaarden (zie tabel 5) van deze twee perioden minder betrouwbaar zijn dan die van de voorafgaande vier. Toch menen wij te mogen concluderen dat in deze twee perioden beide clearances reëel daalden. Immers de significante stijging van de bloedspiegels van inuline en PAH in het serum kunnen moeilijk anders worden verklaard dan door een verlaging van de C_{In} en C_{PAH} (zie fig. 10).

Het verdelingsvolume van inuline zal enerzijds in deze korte tijd nauwelijks veranderen daar deze ruimte slechts langzaam toeneemt met de duur van de infusie [181]. Anderzijds zal het verdelingsvolume van inuline slechts langzaam afnemen (hoogstens twee percent) tijdens de dehydratie (gewichtsverlies). Door deze twee tegengestelde invloeden zal de inuline-„space" niet noemenswaardig veranderen, zodat het zeer waarschijnlijk is dat het dorsten in perioden V en VI met een daling van de glomerulusfiltratie gepaard ging.

De stijging van de concentratie van PAH in het serum (zie fig. 10) kan niet alleen te wijten zijn aan dehydratie. Het plasmavolume (de verdelingsruimte van PAH) zou dan aan het einde van de proef met ongeveer 15 percent verminderd moeten zijn. Dit laatste staat in generlei verhouding tot het gewichtsverlies (gedurende de gehele proef vier percent) van onze patiënt en tot de gegevens in tabel 7 betreffende de haematocriet etc.. Een daling van de renale bloeddoorstroming ligt daarom voor de hand.

Bovengenoemde resultaten wijzen dus duidelijk op een nauwe relatie tussen watertekort enerzijds en een daling van renale bloeddoorstroming en glomerulusfiltratie anderzijds.

In tabel 5 is te zien dat tijdens de infusieproef de ureaclearance ongeveer 50 percent van normaal bedroeg. Dit blijkt uit de waarden voor C_m en voor C_s. Uit de evenredige verlaging van de drie clearances (In, PAH, ureum) volgt dat de verhouding C_U/C_{In} ook niet veel van de norm zal afwijken.

2. *Bepaling van het extracellulaire volume*

In tabel 6 zijn de waarden voor deze ruimten tijdens de infusieproef weergegeven.

De gehele infusieproef duurde van 10.53 uur tot 20.24 uur. Op de in de tabel vermelde tijdstippen werd de inulineruimte bepaald. De lichaamsgewichten nodig voor de berekening van de inulineruimte op de vermelde

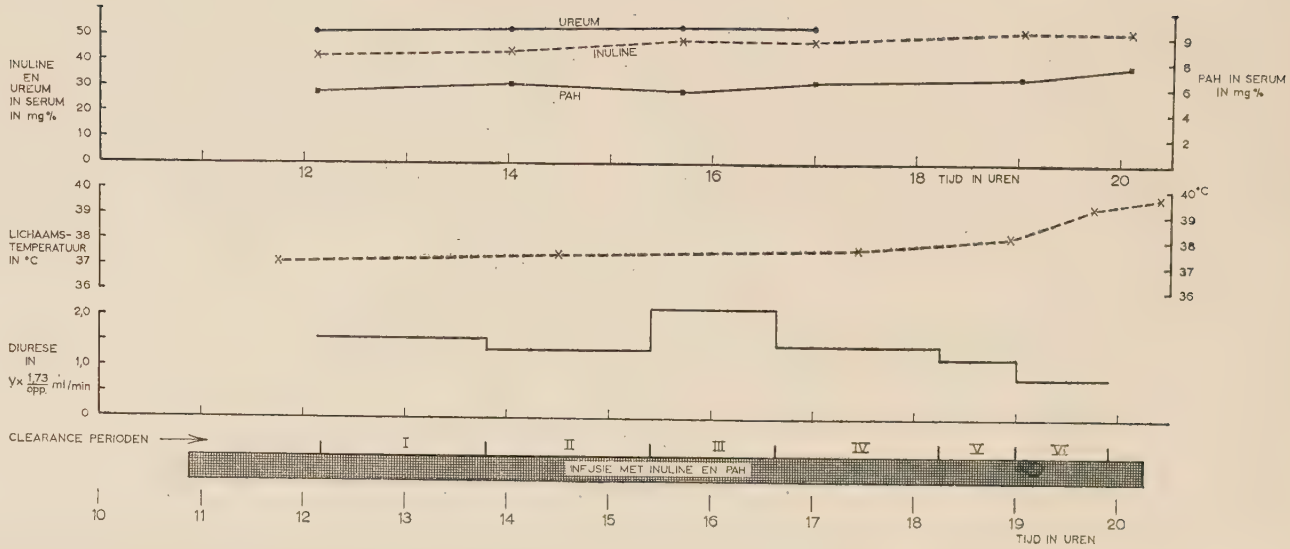


Fig. 10. Concentraties van ureum, inuline en para-aminohippuurzuur in het serum, de lichaamstemperatuur en de diurese tijdens de clearanceperioden I tot en met VI. De patiënt was toen bijna 13 maanden oud.

tijdstippen werden door interpolatie van de gewichten vlak vóór en na het beëindigen van de proef verkregen. Deze bedroegen ruim een half uur vóór de proef 7580 en kort na het beëindigen van de proef 7290 gram.

Tabel 6. *Inulineruimten op de leeftijd van bijna 13 maanden, tijdens de clearanceproef*

	Inulineruimte		
tijdstip	in liters	in percenten v. lich. gew.	
13.48	1.57	20.7	gemiddeld 20.3
15.24	1.62	21.6	
19.00	1.49	20.1	
19.55	1.38	18.9	

In onze beschouwing betrekken wij slechts de gemiddelde inulineruimte van onze patiënt. De uitkomst van de bepaling van de inulineruimten kan aan vrij grote schommelingen onderhevig zijn, omdat deze ruimten worden berekend uit een verschil van twee grote getallen (A uit formule 6), waarvan de onnauwkeurigheid toeneemt bij langere duur van de infusie. Ook moet rekening worden gehouden met de tijdsafhankelijke uitbreiding van de inulineruimte [181].

De gemiddelde inulineruimte tijdens deze proef bedroeg 20.3 percent van het lichaamsgewicht (zie tabel 6). Er waren klinisch geen aanwijzingen dat dit percentage bij onze patiënt werd beinvloed door abnormale vetstapeling.

Om dit gegeven te interpreteren ontbreekt het ons aan normale waarden bij kinderen van dezelfde leeftijd. Slechts Friis-Hansen [95] onderzocht de grootte van de extracellulaire ruimte bij kinderen. Hij maakte daarbij echter gebruik van thiocyanaat en vond dat hiermede deze ruimte op de leeftijd van 11 jaar ongeveer 30 percent kleiner was dan op die van één jaar. Nemen wij aan dat met de leeftijd de inulineruimte evenredig met de thiocyanaatruimte afneemt dan zal de percentuele inulineruimte van onze patiënt nauwelijks afwijken van normaal. Immers, wordt als normale inulineruimte van volwassenen 16 percent van het totale lichaamsgewicht aangenomen, dan zal omstreeks de leeftijd van één jaar een percentage van ongeveer 20 percent gevonden kunnen worden. Dit lijkt vreemd, daar bij dehydratie meestal een relatieve verkleining van de extracellulaire ruimte wordt gevonden. Wij moeten echter bedenken dat bij onze gedehydreerde patiënt hoofdzakelijk sprake is van een zuiver waterverlies tengevolge van een hypertonische dehydratie, met zowel een extra- als intracellulaire dehydratie. Hierdoor zal een verkleining van de extracellulaire ruimte parallel lopen met een afneming

van het lichaamsgewicht waardoor de *percentuele* inulineruimte niet van de norm behoeft af te wijken.

Het is begrijpelijk dat door de dehydratie de *absolute* inulineruimten (in liters, zie tabel 6) gedurende de gehele proef te klein waren.

Het is twijfelachtig of de grootten van de inulineruimten op het einde van de proef reëel zijn omdat de onnauwkeurigheden bij toenemende infusietijd groter worden. Een nauwkeuriger te bepalen maatstaf voor de dehydratie van de patiënt hebben wij in zijn gewichtsverlies. Dit bedroeg zoals reeds gezegd, op het einde van de proef ongeveer vier percent.

De berekening van de C_{In} en C_{PAH} met het extracellulaire volume als omrekeningsfactor geeft ook een duidelijke verlaging van beide clearances te zien welke bij toenemende dehydratie nog duidelijker wordt (zie tabel 5). Volgens FRIIS-HANSEN [96] zijn de aldus berekende clearances na de leeftijd van vier maanden gelijk aan die bij gezonde volwassenen.

Afgaande op het haemoglobinegehalte en de haematocrietwaarde (zie tabel 7) bleek het circulerende volume tijdens deze proef niet duidelijk veranderd. Dit komt overeen met de waarnemingen van WARING c.s. [240] en DANCIS en BIRMINGHAM [59].

Een discrepantie tussen het constant blijven van het haemoglobinegehalte en de haematocriet enerzijds en het totale gewichtsverlies van de patiënt van vier percent en de stijging van het totale eiwitgehalte anderzijds kan verklaard worden door het verdwijnen van erythrocyten uit de circulatie b.v. in de milt.

Tabel 7. *Gemiddelde van duplobepalingen van haemoglobinegehalte, haematocriet en totale eiwitgehalte tijdens de clearanceproef*

tijd	Hb	Hct	tot. eiwit
10.41	—	41.5	7.63
12.08	15.1	—	7.90
14.02	15.4	42.0	—
15.40	15.45	42.0	—
17.00	15.5	41.7	7.94
19.05	15.5	42.0	—

3. *Berekening van de renale vaatweerstand*

Er bestaat tijdens de proef een tendens tot een geringe stijging van de bloeddruk (zie tabel 8). Dit symptoom van hypertonische dehydratie wordt maar zelden waargenomen bij isotonische en hypotonische dehydratie. Bij deze laatste bestaat een grotere kans op een circulatoire collaps met daling van de bloeddruk tengevolge van een sterke afneming van het circulerend volume.

Tabel 8. *Bloeddruk, in liggende houding, gemeten tijdens de bepaling van glomerulus- en tubulusfuncties tijdens de clearanceproef*

Tijd in uren	Druk in mm Hg syst./diast.
9.00	90/70
10.15	95/75
11.00	95/70
12.05	90/70
13.20	100/75
14.00	95/70
15.10	95/70
16.00	95/75
16.30	95/70
17.00	95/75
17.30	100/80
18.05	95/75
18.30	100/80
19.00	100/80
19.30	100/75
20.00	95/75
20.30	95/70
21.00	95/75
22.00	95/75

Met behulp van de methode, in dit hoofdstuk onder B 3 vermeld, werden in de clearanceperioden I tot en met VI de renale vaatweerstanden (RVW) van de patiënt berekend (zie tabel 9). Het ligt voor de hand dat deze weerstanden tijdens de proef door dehydratie toenamen zogoed als de vermindering van de C_{In} en C_{PAH} in de perioden V en VI (in dit hoofdstuk onder C 1) daardoor daalden.

Tabel 9. *Renale vaatweerstand van de patiënt tijdens de clearanceproef*

Clearance periode	Gemiddelde systolische druk in mm Hg berekend uit tabel 8	Gemiddelde diastolische druk in mm Hg berekend uit tabel 8	Gemiddelde arteriële bloeddruk (P) in mm Hg (zie formule 8)	Effectieve renale bloeddoorstroming ERB in ml/sec. (zie formule 9)	Renale vaatweerstand RVW $\times 10^3$ in dynes. sec. cm^{-5} (zie formule 7)	Normaalwaarden RVW $\times 10^3$ in dynes. sec. cm^{-5}	
						Goldring c.s. (103, 210)	Bolomey c.s. (32, 210)
I	95	72.5	81.5	7.85	13.8	5.31	6.97
II	95	70	80.0	8.48	12.5		
III	95	72	81.2	9.02	12.0		
IV	96	75	83.4	6.87	16.1		
V	98	78	86.0	7.35	15.5		
VI	99	77	85.8	6.07	18.8		

Het blijkt dat de door ons berekende waarden van RVW, gecorrigeerd op 1.73 m^2, ongeveer tweemaal zo hoog zijn als de normaalwaarden die SMITH [210] voor volwassenen berekende met de gegevens van GOLDRING c.s. [103] en BOLOMEY c.s. [32]. Voor kinderen zijn geen normaalwaarden bekend.

Het is waarschijnlijk dat de hypertonische dehydratie van onze patiënt de oorzaak is van deze verhoogde renale vaatweerstand, waardoor verlaagde clearances zijn ontstaan.

4. *Verloop van de clearances van ureum en phenolrood*

Het spreekt vanzelf dat de ontwikkeling van de glomerulus- en tubulusfuncties van onze patiënt niet vervolgd konden worden met betrouwbare inuline- en PAH-clearances. Deze vereisen een constante infusie met venasectie en enkele venapuncties. Daarom maakten wij gebruik van de 24-uursureaclearance en de phenolroodexcretie. Voor de methodiek wordt verwezen naar dit hoofdstuk onder B 4.

In tabel 10 en fig. A zijn de resultaten van beide nierfunctieproeven weergegeven. Door de polyurie van onze patiënt konden wij gebruik maken van C_m. Dit kwam de nauwkeurigheid van de bepaling ten goede. Deze proeven werden uitgevoerd bij zo optimaal mogelijke hydratietoestand.

Tabel 10. *Verloop van ureaclearances en phenolroodexcreties bij onze patiënt vanaf de leeftijd van vier en halve maand tot 23 maanden*

Leeftijd in mnd	C_m in ml/min/1.73 m^2 uit duplobepalingen (zie formule 4)	Phenolroodexcretie in 2 uur in percenten van 3 mg i.m.
$4\frac{1}{2}$	29.3	—
$4\frac{3}{4}$	33.1	57
$5\frac{1}{4}$	43.2	—
$6\frac{3}{4}$	50.2	59
$8\frac{3}{4}$	52.8	57.7
$10\frac{1}{4}$	53.7	—
$11\frac{1}{2}$	59.3	—
$14\frac{1}{2}$	56.3	—
$15\frac{1}{2}$	54.9	58.7
$22\frac{3}{4}$	—	73
Normale waarden vanaf 5 mnd ± 75 (202)		vanaf 5 mnd > 60 (23)

De ureaclearance en mogelijk ook de phenolroodexcretie van onze patiënt nemen met de leeftijd duidelijk toe. Vooral de ureaclearance was aanvankelijk laag. Het is wel uitgesloten dat deze lage uitkomst na de leeftijd van zeven

maanden te wijten is aan de eiwitbeperking van het dieet (van ± 4½ gram tot ± 2 gr. kg/lich. gew.) die werd voorgeschreven (zie fig. A en hoofdstuk V). Het is bekend dat de ureaclearance enigszins daalt bij eiwitbeperking [94, 104, 187]. Dat wij hier met een werkelijk lage glomerulusfiltratie te doen hebben blijkt uit de lage inulineclearance.

Na de leeftijd van 16 maanden was de bloedspiegel van ureum zo laag (< 20 mg %) dat de schommelingen van de ureaclearance te groot werden om daarmede een ondubbelzinnige ontwikkeling van deze functie te kunnen vaststellen.

De uitkomsten van de bepaling van de kwalitatieve phenolroodexcretie laten geen gevolgtrekking toe over de ontwikkeling van de tubulaire functie.

D. DISCUSSIE

Uitgedroogde patiënten met n.d.i. zijn hoofdzakelijk door watertekort gedehydreerd. Een normaal individu komt pas na enkele dagen wateronthouding in een soortgelijke toestand als gevolg van het meetbare (urine bij volwassenen ± 400 ml/24 uur) en, hoofdzakelijk, van het onmeetbare (via huid en longen ongeveer 700 ml per 24 uur) waterverlies. Het verlies van water is in deze beide gevallen relatief sterker dan dat van de belangrijkste osmotisch-actieve ionen uit de extracellulaire vloeistof (Na en Cl). Bovendien zullen deze ionen bij een dergelijke dehydratie versterkt worden geretineerd (hypertonische dehydratie).

Het ontstaan van hypertonische dehydratie bij n.d.i. moet men zich op de volgende wijze voorstellen. Er treedt een groot renaal verlies op van „vrij" water. Dit blijkt o.a. duidelijk uit het s.g. van de urine dat ondanks het ureumgehalte dikwijls lager is dan 1.005. (Het s.g. van extracellulaire vloeistof is ± 1.010). Bij onvoldoende toevoer van „vrij" water zal er dus in het lichaam een watertekort optreden. Dit zal primair gepaard gaan met een verkleining van de extracellulaire ruimte en met een gelijktijdige stijging van de extracellulaire osmotische druk (Na en Cl). Door het uitblijven van het dorstgevoel bij zuigelingen met n.d.i. wordt deze hypertoniciteit niet op de meest voor de hand liggende wijze (drinken) gecorrigeerd. Correctie vanuit de cellen zal een belangrijke compensatie moeten bieden, daar er vrije uitwisseling van water is tussen de cellen en de extracellulaire vloeistof. Secundair zal het intracellulaire water dus door de extracellulaire vloeistof worden aangezogen. Hierdoor zullen in de extracellulaire ruimte het aanvankelijke „vrije" waterverlies en de hoge Na- en Cl-concentraties enigszins worden gecompenseerd uit een relatief groot waterreservoir nl. de cellen. Bij pasgeborenen en jonge zuigelingen is de verhouding tussen de intracellulaire en extracellulaire ruimte ongeveer 7/9, bij volwassenen 5/2. Deze verhoudingen tonen de ongunstige situatie aan, waarin een pasgeborene met n.d.i. verkeert, en verklaren waarschijnlijk mede de vermindering van de klachten bij het ouder worden. De

relatief rijkere vochttoevoer met de voeding biedt aan de andere kant een zekere compensatie.

Daar het proces van „vrij" waterverlies bij onbehandelde patiënten met n.d.i. continu verloopt, zullen de extracellulaire Na- en Cl-concentraties stijgen (soms tot 180 maeq/l, resp. 140 maeq/l) tengevolge waarvan de cellen steeds meer „uitdrogen". De verschijnselen daarvan zijn bij een onbehandelde patiënt dan ook duidelijk waarneembaar nl. geringe zweet- en speekselproductie, droge huid en slijmvliezen en psychische veranderingen [31] en na de leeftijd van zes à 18 maanden een sterke dorst. Voor de correctie van deze vorm van dehydratie is voornamelijk water en voor de cellen K en P nodig.

Patiënten met n.d.i. en uitdroging krijgen niet vlug een circulatoire collaps zoals bij hypotonische en isotonische dehydratie ten gevolge van „zout"-verlies vaak het geval is [31, 71]. Zij bereiken dit stadium niet omdat zij voordien succomberen onder neurologische verschijnselen (convulsies, encephalitisachtige beelden).

Het is bekend dat bij een hyperelectrolytaemie opmerkelijk vaak, soms irreversibele neurologische verschijnselen optreden [49, 55, 84, 142, 143, 195, 242, 251]. Het is begrijpelijk dat de kwetsbare hersencellen aan deze dehydratie niet zullen ontkomen.

Het lichaam verweert zich normaliter in gevallen van „zuiver" waterverlies door het cerebraal gekoppelde mechanisme van het dorstgevoel. Kan daaraan volledig worden toegegeven dan zal in het algemeen het gevaar van deze vorm van dehydratie verdwijnen.

De pasgeborene en de jonge zuigeling met n.d.i. staan aan het gevaar van watertekort bloot omdat:

1. het dorstgevoel dikwijls pas na zes maanden of later optreedt (zie hoofdstuk II);
2. het dorstgevoel vertraagd tot ontwikkeling kan komen bij een reeds herkende n.d.i. tengevolge van de verzetsituatie die ontstaat door het opdringen van een grote hoeveelheid vocht (zie hoofdstuk V);
3. het dorstgevoel mogelijk vertraagd tot ontwikkeling komt door de retardatie in mentale ontwikkeling (zie hoofdstuk V);
4. het niet of pas laat onderkend wordt dat deze kinderen een „water"dorst hebben;
5. de ongunstige verhouding tussen het intra- en extracellulaire water sneller tot een hyperelectrolytaemie zal leiden (zie boven).

Een onbehandelde jeugdige lijder aan n.d.i. zou op grond van deze overwegingen een slechte levenskans moeten hebben, indien het lichaam niet zou beschikken over enkele zelfregulerende compensatiemechanismen. Daarvan kunnen wij noemen de volgende watersparende mechanismen; het niet-zweten, de hyperelectrolytaemie en de contractie van de perifere vaten (het bleek zien).

Ook de nier zelf kan een watersparend mechanisme in werking stellen. Dit blijkt uit de duidelijke verhoging van de renale vaatweerstand (zie tabel 9) en uit de daling van de clearances van PAH, inuline en ureum (zie tabel 5). Dat deze mechanismen sterk waterconserverend werken, is duidelijk als men bedenkt, dat een aanzienlijke fractie van het glomerulusfiltraat bij afwezigheid van de werking van antidiuretisch hormon obligaat als sterk hypotonische urine verloren gaat.

Het is daarom aannemelijk dat de verminderde renale bloeddoorstroming en glomerulusfiltratie mechanismen zijn om water en Na en Cl te sparen, waardoor de circulatie langer op peil kan blijven. Bij een normale glomerulusfiltratie zou bovendien de „filtration load" van Na en Cl door de verhoogde bloedspiegels van deze electrolyten groter zijn dan normaal.

Een ander gevolg van de verlaagde clearances is o.a. een verminderde uitscheiding van ureum. Bij niet voldoende gehydreerde lijders aan n.d.i. vindt men dit algemeen ofschoon het ureumgehalte van het bloed steeds beneden de 100 mg per 100 ml bleef. Dat de verhoging van het ureum geen uiting is van een progressief nierlijden of van extrarenale factoren zoals verhoogd catabolisme of vertraagd anabolisme moge blijken uit de normalisatie van de bloedspiegel na het bereiken van een normale hydratie (zie fig. A).

Dat er verband bestaat tussen het ureumgehalte van het bloed en de hydratietoestand moge verder blijken uit het parallel lopen van de volgende verschijnselen:

a. een verhoogd ureumgehalte bij verhoogde Na- en Cl-concentraties van het serum (zie fig. A).

b. een verhoogd ureumgehalte en klinische verschijnselen van dehydratie (droge mond en slijmvliezen, verminderde huidtorgor, koorts, niet zweten).

c. daling van het ureumgehalte bij normalisering van de onder *a.* en *b.* genoemde verschijnselen.

Het parallel afnemen van de clearances in perioden V en VI valt samen met toenemende dehydratie en het oplopen van de lichaamstemperatuur (zie fig. 10 en tabel 5). Men kan zich afvragen of de koorts de oorzaak is van de daling van de nierfuncties. Vroeger toen bij anurie en oligurie de locale warmteapplicatie van de nier gebruikt werd om de nierfuncties te verbeteren, stond dit probleem in het centrum van de belangstelling. Proefondervindelijk heeft men echter nooit kunnen vaststellen dat verhoging van de temperatuur van de nier en zijn onmiddellijke omgeving resulteerde in duidelijke veranderingen van de clearances [83, 185]. De stijging van de lichaamstemperatuur tijdens de proef zal dus primair niet verantwoordelijk zijn voor de daling van de nierfuncties. Secundair zal koorts wel dehydratie kunnen bevorderen. Daarentegen

bestaan, vooral in de pediatrische literatuur aanwijzingen dat dehydratie gepaard gaat met een daling van de nierfuncties [39, 257].

Het is de laatste jaren duidelijk geworden, dat dehydratie o.a. [30, 39, 70, 113, 141] en ondervoeding [106] een verlaging van de renale bloeddoorstroming en van de glomerulusfiltratie tengevolge kunnen hebben. De verlaagde glomerulusfiltratie zou het gevolg zijn van een verminderde renale bloeddoorstroming. Men is tot deze conclusie gekomen door bij verschillende proefopstellingen (shock, braken, vochtonthouding, toediening van diuretica en bij ondervoeding) de nierfunctie te bestuderen. Onder deze omstandigheden worden evenwel zeer verschillende waarden voor de filtratiefractie $\frac{C_{In}}{C_{PAH}}$ gevonden hetgeen ongetwijfeld te wijten is aan de verschillende oorzaken van dehydratie (hyper-, hypo- en isotonische dehydratie), ondervoeding en aan de toepassing van uiteenlopende technieken en stoffen ter bepaling van de clearances. Het is niet waarschijnlijk dat de vermindering van de clearances bij onze patiënt een gevolg was van ondervoeding [106].

De filtratiefracties zijn tijdens de clearanceproef in alle zes perioden opvallend constant (FF in tabel 5). Bij ongeveer identieke proefopstellingen (zuiver waterverlies) vonden KENNEY [141] bij dorstende gezonde patiënten en HANDLEY c.s. [113] bij dierexperimenten ook constante filtratiefracties (FF). De oorzaak hiervan kan waarschijnlijk worden gezocht in contractie van het vas afferens (of arteria renalis) waardoor een equivalente afneming van de glomerulusfiltratie en de renale bloeddoorstroming optreedt.

Wij mogen bij onze patiënt spreken van een vrij zuivere vorm van waterverlies omdat de optredende dehydratie hypertonisch is en omdat de waarden van het percentuele extracellulaire volume tijdens de proef nagenoeg constant blijven (zie dit hoofdstuk onder C 2). Hieruit blijkt dat intracellulaire en extracellulaire ruimten evenredig zijn afgenomen. Bij hypo- en isotonische dehydratie met zouttekort wordt meestal een discrepantie tussen de afneming van beide ruimten gevonden [210].

Het blijkt uit tabel 5 dat zowel C_{In} als C_U beide ongeveer 50 percent verlaagd zijn zodat $\frac{C_U}{C_{In}}$ niet veel afwijkt van de waarden die bij normale individuen worden gevonden nl. 0.60. Uit theoretische overwegingen zouden wij bij normaal gehydreerde patiënten met n.d.i. een verhoogde waarde van $\frac{C_U}{C_{In}}$ verwachten.

De concentratie verhouding van ureum in urine en bloed $\frac{U}{B}$ zal door de

grotere verdunning van de urine immers op het einde van de distale tubuli en verzamelbuisjes bij deze patiënten kleiner zijn dan bij normale personen. Goed gehydreerde volwassen patiënten met n.d.i. hebben nl. een zeer sterke waterdoorstroming (10 à 25 l/24 uur) door afwezigheid van de werking van antidiuretisch hormon. Hierdoor zal distaal van de proximale tubulus een grote hoeveelheid sterk hypotonische vloeistof stromen, waarin het ureum een geringere neiging zal hebben tot terugdiffusie naar de omliggende weefsels. Bij onze patiënt vonden wij tijdens de clearanceproef, dus in slecht gehydreerde toestand, voor $\frac{U}{B}$ respectievelijk 17.3, 16.6 en 17.5, terwijl gemiddeld normaal 60 à 70 gevonden wordt [26]. Dat tijdens de proef de ratio $\frac{C_U}{C_{In}}$ bij onze patiënt toch normaal is zouden wij kunnen toeschrijven aan tegengesteld gerichte mechanismen nl.:

a. de daling van de ratio $\frac{C_U}{C_{In}}$ die bij dehydratie in het algemeen wordt gevonden [39].

b. de daling van C_U op een eiwitbeperkt dieet [94, 104, 187]. Onze patiënt stond tijdens deze proef op een eiwit „intake" van 2 gr/kg/24 uur. Deze invloed zal echter niet groot zijn.

c. de stijging van $\frac{C_U}{C_{In}}$ tengevolge van een grotere verdunning van de urine [39].

Samenvattend zouden wij kunnen zeggen dat $\frac{C_U}{C_{In}}$ bij onze patiënt waarschijnlijk normaal is tengevolge van bovengenoemde (*a* t/m *c*) elkaar opheffende invloeden.

Een voordeel van de sterk hypotonische urine kan zijn dat water gemakkelijker passief vanuit tubuli en verzamelbuisjes naar interstitium en bloed kan diffunderen. Dit zou vooral van betekenis kunnen zijn wanneer aangenomen kan worden dat de opbouw van de concentratiegradiënten in de nier bij dehydratie normaal of zelfs versterkt is (zie hoofdstuk VIII). De moeilijke permeabiliteit voor water van de distale tubuli en verzamelbuisjes, die bij afwezigheid van de werking van het antidiuretisch hormon groot is, zou dan iets gemakkelijker kunnen worden doorbroken.

Ofschoon het s.g. van de urine bij patiënten met n.d.i. meestal lager is dan dat van de normale extracellulaire vloeistof werd meermalen gevonden dat dit hoger kan liggen dan 1.010 o.a. [160, 207] (zie hoofdstuk IV).

Deze mogelijkheid tot vormen van een hypertonische urine blijkt ook uit de onderzoekingen van Berliner c.s. [24] bij honden onder afwezigheid van antidiuretisch hormon. Deze auteurs namen een actief mechanisme aan dat in de

nier de urine concentreert bij afwezigheid van antidiuretisch hormon. Het is inmiddels gebleken dat deze onderstelling door de onderzoekingen van WIRZ c.s. [116, 252, 253, 254] en de hypothese van BERLINER c.s. [25] gevoerd heeft tot een andere zienswijze over de vorming van hypertonische urine bij afwezigheid van antidiuretisch hormon (zie hoofdstuk VIII).

Het zou fraaier geweest zijn, indien wij na infusieperiode VI enkele clearances hadden bepaald tijdens intraveneuze rehydratie. Wij zouden dan een normaliseren hebben kunnen vervolgen zoals CALCAGNO c.s. [39] waarnamen bij het hydreren van door verschillende oorzaken uitgedroogde patiënten. Wij meenden echter, dat het onverantwoord zou zijn geweest hiertoe over te gaan, daar het lichaam een snelle verandering van een evenwicht in het algemeen slecht verdraagt [174, 208]. Bovendien is het niet van gevaar ontbloot een K-depletie intraveneus te corrigeren, en daarom niet geoorloofd, wanneer daartoe niet een strikte noodzaak bestaat. Het is nl. begrijpelijk dat door de wateronttrekking aan het intracellulaire compartiment K-depletie kan zijn opgetreden [91] die manifest wordt bij snelle rehydratie. Daarom gaven wij op het einde van de proef de voorkeur aan geleidelijke orale rehydratie.

HOOFDSTUK XI

DE REGELING VAN HET ZUUR-BASE EVENWICHT BIJ ONZE PATIËNT

A. INLEIDING

Men neemt algemeen aan dat patiënten met n.d.i. door hun ongevoeligheid voor antidiuretisch hormon een geïsoleerde stoornis in de facultatieve renale waterresorptie hebben.

Wij hebben ons afgevraagd of ook andere functies van de renale tubulus insufficiënt zouden zijn. Daarbij is gedacht aan het zuuruitscheidend vermogen van de nier omdat DEBRÉ c.s.[65] bij hun patiënte met n.d.i. een gestoorde ammoniogenese konden vaststellen.

Het zuuruitscheidend vermogen van de nier valt hoofdzakelijk uiteen in het afvoeren van H-ionen met behulp van:
phosphaten (omzetting van diphosphaat in monophosphaat),
organische zuren, en
verhoging van de NH_3-productie (ammoniogenese).

Wij onderzochten daarom de ammoniogenese en de carbo-anhydrase-activiteit na belasting met $CaCl_2$ respectievelijk diamox. De daarbij optredende verschuivingen in hoeveelheid en samenstelling van de urine werden vervolgd. Ook in het bloed werden een aantal waarnemingen verricht.

B. METHODEN

1. *Onderzoek van de ammoniogenese* (belasting met $CaCl_2$).
Wij onderzochten dit mechanisme bij onze patiënt toen hij tien maanden oud was en ongeveer 6250 gram woog. De proef duurde in totaal 13 dagen. Het dieet werd in deze periode constant gehouden (zie hoofdstuk V).

De eerste vijf dagen van de proef werd het normale excretiepatroon van de urine vastgelegd en werden enkele waarden in bloed en serum bepaald. De daarop volgende vijf dagen werd de patiënt oraal belast met 1.92 en vervolgens gedurende drie dagen met 3.84 maeq chloride per kg lichaamsgew. per dag, in de vorm van $CaCl_2$.

De urine werd gedurende deze 13 dagen met een aan de penis bevestigd opvangsysteem onder paraffine kwantitatief verzameld en na spontane mictie terstond geanalyseerd of ingevroren. In het laatste geval werd na maximaal veertien uur invriezing de urine geanalyseerd. In de sterk hypotonische urine zagen wij geen neerslagen ontstaan.

In de urine werden kwantitatief bepaald: NH_3, Na, K, Cl. P, titreerbare aciditeit en totaal N en de pH. Enkele malen tijdens de proef werden in het serum en/of bloed bepaald: Na, K, Cl, alkalireserve en pH.

2. *Onderzoek van de carbo-anhydrase werking (belasting met diamox).*

Toen de patiënt 22 maanden oud was en ongeveer 10 kilogram woog werd hem intramusculair 75 mg diamox * toegediend. Tevoren was ter controle het excretiepatroon van de electrolyten in de urine gedurende een overeenkomstige periode van negen uur en bij een zelfde voeding en vochttoediening nagegaan. De urine werd onder paraffine verzameld om verschuivingen in de samenstelling tengevolge van CO_2-uitwisseling met de lucht zoveel mogelijk te voorkomen.

In de urine werden bepaald Na, K, Cl, P, totaal CO_2, titreerbare aciditeit en NH_3.

In het serum werden bepaald Na, K, Cl, alkalireserve, totaal eiwit en pH.

Voor de gebruikte methodieken bij deze onderzoekingen verwijzen wij naar analytische methodieken.

C. RESULTATEN

1. *In tabel 11 zijn de uitkomsten van de calciumchlorideproef weergegeven*

De reactie van onze patiënt op deze belasting kan als volgt worden samengevat:

a. De basale NH_3-excretie bedroeg 0.40 tot 0.52μ aeq/min/kg, hetgeen overeenkomt met 0.58 tot 0.76 maeq/kg/24 uur.

b. De NH_3-excretie na belasting met $CaCl_2$ was meer dan verdubbeld ondanks de relatief lage dosering.

c. De diurese en de Na- en N-excretie veranderden niet significant.

d. De Cl-uitscheiding nam uiteraard toe en waarschijnlijk ook de K-excretie.

e. De titreerbare aciditeit van de urine vermeerderde enigszins bij een daling van de pH terwijl de P-excretie mogelijk iets afnam.

f. Op het einde van de proef had zich een duidelijke hyperchloraemische metabolische acidose ontwikkeld.

2. *In tabel 12 zijn de uitkomsten van de diamoxproef weergegeven*

De reactie van onze patiënt op de toediening hiervan (7.5 mg/kg) kan als volgt worden samengevat:

a. In tegenstelling tot de bevindingen bij de belasting met $CaCl_2$, veroorzaakte diamox een significante toeneming van de diurese tussen 10.00 uur en 16.00 uur (275 ml). Dit kan worden toegeschreven aan de diuretische werking van diamox bij een redelijke hydratietoestand van de patiënt op de leeftijd van 22 maanden.

* (2-acetylamino - 1, 3, 4 - thiadiazol - 5 - sulfonamide).

b. De Na-, K- en P-excretie namen toe. De nier reageerde snel met een verhoogde K-, doch langzaam (mogelijk secundair tengevolge van het K-verlies) met een versterkte Na-uitscheiding.

c. De Cl-excretie daalde sterk tegenvolge van de diamoxwerking.

d. De bicarbonaatexcretie en de pH van de urine namen vooral de eerste uren na de belasting duidelijk toe.

e. Na de toediening van diamox daalden de excreties van NH_3 en van de titreerbare aciditeit.

f. Een gevolg van de blokkering van de tubulaire carbo-anhydrasewerking was, dat de pH en de alkalireserve van het plasma daalden, terwijl het Cl-gehalte duidelijk steeg.

g. Het lichaamsgewicht daalde tijdens de proef van 10.00 uur tot 16.00 uur met $\pm$ 200 gram.

h. Het totale eiwitgehalte van het serum steeg significant. Dit berust waarschijnlijk op haemoconcentratie.

D. DISCUSSIE

In de hoofdstukken III en V is beschreven dat onze patiënt in staat was op zoutarm en eiwitbeperkt diëet een normaal zuur-base evenwicht te handhaven. Ook bij verhoging van het Na- en Cl-gehalte van het serum was dit het geval. Alkalireserve en pH van het bloed bleven normaal (zie fig. A). Het braken dat hoofdzakelijk bestond uit overlopen van de toegediende grote hoeveelheden voeding en water was niet van dien aard dat het een alkalose veroorzaakte. Het kaliumgehalte was ook steeds normaal.

Met bovenstaande gegevens is in overeenstemming dat de basale renale NH_3-excretie van onze patiënt normaal was. Volgens Debré c.s. [65] bedraagt de normale NH_3-excretie met de urine ongeveer 1 maeq/kg/24 uur en volgens Hungerland [129] ongeveer 0.5—1.0 maeq/kg/24 uur. De basale NH_3-excretie van onze patiënt bewoog zich van 0.58 tot 0.76 maeq/kg/24 uur.

Met een betrekkelijk lage belasting met $CaCl_2$ verdubbelde de basale NH_3-uitscheiding. Dit komt overeen met de reactie van normale zuigelingen na toediening van een iets grotere hoeveelheid ammoniumchloride [108].

Uit de resultaten van de orale belastingsproef met $CaCl_2$ mogen wij concluderen dat de ammoniogenese bij onze patiënt normaal was. In ons geval trad echter een duidelijke hyperchloraemische metabolische acidose op (zie tabel 11), terwijl de pH van de urine relatief weinig daalde. Dit is zeer ongebruikelijk.

Daar pH van de urine tijdens de proef met $CaCl_2$ boven 6.40 bleef, terwijl een duidelijke hyperchloraemische metabolische acidose ontstond, lijkt het alsof de patiënt een lichte renale acidose had. Op de leeftijd van tien maanden is een kind echter zeker in staat een urine met een pH lager dan 5.0 te produceren [192].

Het is waarschijnlijk dat dit verschijnsel berustte op een P-tekort door de geringe P-toediening met de voeding (± 300 mg P/dag), terwijl bovendien de P-excretie met de faeces tengevolge van de toediening van $CaCl_2$ ongetwijfeld verhoogd zal zijn geweest.

De vraag die zich dan echter opdringt is waarom onze patiënt het aanwezige P niet geheel omzette in het zure monophosphaat waardoor een duidelijk zure urine zou worden geproduceerd. Dit zou nl. verwacht kunnen worden zonder dat daardoor overigens de extracellulaire acidose waarneembaar behoefde te verminderen. De potentiële aciditeit (titreerbare aciditeit) zal nl. bij een lage P-excretie vrij gering blijven wanneer geen zwakke organische zuren (b.v. β-hydroxyboterzuur, acetazijnzuur zoals bij diabetische acidose) worden uitgescheiden. Het lichaam zal bij een metabolische hyperchloraemische acidose geen profijt hebben van de synthese en van de renale excretie van zwakke zuren. Een endogene productie van organische zuren zal nl. de pH en alkalireserve van het bloed nog meer doen dalen Bovendien zal bij de excretie hiervan altijd een hoeveelheid „fixed base" verloren gaan. Dit is in tegenstelling tot de renale excretie van citraat bij een metabolische alkalose. Van dit mechanisme kan het lichaam zich bedienen bij een overmaat aan „fixed base" [54]. Bij een metabolische acidose is de citroenzuurexcretie dan ook verminderd [47].

Het was dus begrijpelijk dat onze patiënt na belasting met $CaCl_2$ op een P-arm diëet niet in staat *kon* zijn de extracellulaire acidose te onderdrukken met excretie van H-ionen. Deze H-ionen kunnen immers nooit met Cl- en SO_4-ionen worden uitgescheiden omdat een zeer onphysiologische pH van de urine daarvan het gevolg zou zijn. Excretie van H-ionen met NH_3 zou hier een uitweg hebben kunnen bieden als de productie van NH_3 zou worden gestimuleerd door een mechanisme dat gekoppeld is aan de extracellulaire hyperchloraemische acidose (b.v. lage pH of alkalireserve van de extracellulaire vloeistof). Pitts [190, 191] heeft echter zeer waarschijnlijk gemaakt dat de NH_3-excretie niet parallel loopt met de extracellulaire H-ionen concentratie, maar met de H-ionen concentratie in het lumen van de distale renale tubulus. In ons geval zal de extracellulaire metabolische acidose niet geleid kunnen hebben tot nog grotere stimulering van de ammoniogenese daar deze acidose door gebrek aan P niet voldoende weerspiegeld werd in een lage zuurgraad met hoge potentiële aciditeit in het lumen van de distale tubulus.

Met deze bovengenoemde beschouwingen kunnen wij ons een beeld vormen van de lichte vorm van renale acidose die bij onze patiënt op een P-arm diëet na belasting met $CaCl_2$ optrad.

Er is geen reden om aan te nemen dat dergelijke patiënten het weinige P niet zouden kunnen omzetten in het zure monophosphaat. Daardoor zal de pH in het lumen van de distale tubulus ook bij onze patiënt kunnen dalen tot waarden van 4.5 à 5.0. Het is bekend dat hierbij al het P als monophosphaat aanwezig is [97]. De buffercapaciteit zal door de geringe hoeveelheid P en door

de afwezigheid van zwakke organische zuren echter laag zijn. Wanneer dan de ammoniogenese door de zure tubulusinhoud met lage potentiële aciditeit geactiveerd wordt zal de productie van slechts enkele milliaequivalenten NH_3 per dag voldoende zijn om de pH van de urine boven 6.4 te laten stijgen. Het is nl. bekend dat slechts $^1/_4$ gedeelte van het P als diphosphaat aanwezig is bij een pH van de urine van 6.4 [97].

Uit tabel 11 blijkt dan ook dat slechts een toeneming van de NH_3-excretie met ongeveer 0.5μaeq/min/kg voldoende is om bij de geringe P-excretie (0.3 à 0.4μmol/min/kg) de pH van de urine duidelijk te laten stijgen. Een sterke continue stimulans van de ammoniogenese was dus afwezig. Het optreden van een extracellulaire metabolische acidose was hiervan het directe gevolg.

Bovengenoemde beschouwingen worden door de volgende gegevens ondersteund:

1. toen onze patiënt zes en halve maand oud was werd de voeding veranderd van een normale karnemelkvoeding (P-gehalte ± 1000 mg/l.) met extra water in een voeding van zoutarme melk (P-gehalte ongeveer 280 mg/l) met extra water. * Op de leeftijd van negen maanden werd bovendien een eiwitbeperkt dieet gegeven. De gemiddelde urine pH van onze patiënt gedurende de dag was in deze drie perioden respectievelijk: 5.3—6.0; 5.9—6.7; 6.7—7.3.

2. bij de dorstproef (14 uur dorsten) daalde de pH van de urine van onze patiënt tot 4.8 Een dergelijke proefopstelling gaat in het algemeen gepaard met een catabolisme met een lichte metabolische acidose en een phosphaaturie. Dit is aan de hand van het bovengenoemde begrijpelijk.

Gordon c.s [108] vonden bij hun normale zuigelingen een hogere titreerbare aciditeit. Dit zal berusten op de hogere belasting waaraan deze zuigelingen werden onderworpen en aan een hogere P-opneming met de voeding.

Ofschoon wij bij onze patiënt een lichte vorm van renale acidose vonden bij belasting met $CaCl_2$ moeten wij aannemen dat de P-opneming zonder extra belasting met zuur voldoende was om het zuur-base evenwicht te handhaven. Wij vonden nl. onder normale omstandigheden nooit verschijnselen van acidose (zie fig. A).

Waring c.s. [240] en Macdonald [160] vonden bij hun patiënten met n.d.i. evenals wij een ongestoorde ammoniogenese. Daarentegen namen Debré c.s. [65] bij hun zevenjarige patiënte een gestoorde ammoniogenese waar. Het feit dat dit een meisje was met een normale mentale ontwikkeling bij wie laat polydipsie werd opgemerkt doet ons aan de door hen gestelde diagnose n.d.i. twijfelen.

* P-gehalte van moedermelk ongeveer 120—150 mg/l.
P-gehalte van koemelk ongeveer 1000 mg/l.

De toeneming van de diurese met 275 ml gedurende de zes uren na de toediening van diamox bij onze patiënt vond zijn weerspiegeling in een daling van het lichaamsgewicht van 200 gram over dezelfde periode. De stijging van het totale eiwit van het serum zes uur na de injectie van deze carbo-anhydraseremmer zou eveneens op een waterverlies kunnen wijzen (zie tabel 12).

De verhogingen van de Na- en K-excreties zijn een normale reactie op toediening van diamox. Deze waren echter minder uitgesproken dan bij het onderzoek van volwassenen door FRIEDBERG [93] en KAY [140]. Dit was mogelijk toe te schrijven aan een niet optimale hydratietoestand van onze patiënt, waarbij een geringe K-depletie kan voorkomen.

Wij vonden ook de verhoging van de P-excretie en de verlaging van de NH_3-excretie, zoals na het toedienen van diamox worden beschreven [98, 140].

De daling van de Cl-excretie met de urine komt overeen met de toeneming van het Cl-gehalte van het serum zes uur na de injectie van diamox.

Dat de titreerbare aciditeit daalde bij een verhoogde bicarbonaatexcretie is een direct gevolg van het blokkeren van de acidogenese.

Concluderend kunnen wij opmerken, dat bij onze patiënt zowel de ammoniogenese als de carbo-anhydrasewerking normaal zijn gebleken na belasting met $CaCl_2$ en diamox. Op een eiwitbeperkt en P- en Na-arm dieet zagen wij dan ook nooit verschuivingen in het zuur-base evenwicht optreden. Bij een geringe belasting met $CaCl_2$ echter bleek dat onze patiënt te snel een duidelijke hyperchloraemische metabolische acidose ontwikkelde. Dit menen wij te moeten toeschrijven aan een te gering P-toediening met de voeding.

HOOFDSTUK XII

BEHANDELING EN VERPLEGING VAN PATIËNTEN MET NEPHROGENE DIABETES INSIPIDUS

In de voorafgaande hoofdstukken werd reeds gewezen op behandeling en verpleging van patiënten met n.d.i.. Een en ander zal hier worden samengevat.

Het doel van de behandeling van lijders aan n.d.i. is de hypertonische dehydratie die gepaard gaat met cellulaire uitdroging te bestrijden. Dit is gewenst omdat er goede gronden bestaan om aan te nemen dat hypertonische dehydratie vertraagde somatische en mentale ontwikkeling met irreversibele cerebrale laesies en soms een vroegtijdige dood ten gevolge kan hebben. Daarentegen is gebleken dat toediening van extra water ter compensering van het renale verlies aan „vrij" water gunstige gevolgen heeft nl. verbetering of normalisering van de hydratietoestand, van de lichaamscompartimenten en van de lichaamstemperatuur. Bovendien heeft dit waarschijnlijk ook een gunstige invloed op de psychische en somatische ontwikkeling.

Toediening van extra water aan kinderen en volwassenen, lijders aan n.d.i., die toe (kunnen) geven aan hun dorstgevoel is geen probleem. Het dorstgevoel is nl. de regulator bij uitstek die onder normale omstandigheden reeds een geringe cellulaire dehydratie signaleert [229].

Bij zuigelingen met n.d.i. waarbij het dorstgevoel niet of onvoldoende ontwikkeld is zal men geforceerd extra water moeten toedienen. De intraveneuze weg komt hiervoor niet in aanmerking. Voeden met een orale maagdruppelaar lukte bij onze patiënt niet, ofschoon men met deze techniek bij soortgelijke patiënten wel goede resultaten heeft geboekt [157].

Wij mengden bij onze patiënt de normale voeding met extra water en dienden dit mengsel in gelijke porties dag en nacht om de twee of om de drie uren toe.

Het zou van belang zijn als wij wisten hoeveel extra water aan het basisdieet moet worden toegevoegd. Dit is echter moeilijk nauwkeurig aan te geven. De hoeveelheid hangt nl. af van verschillende factoren zoals: leeftijd, grootte van glomerulusfiltraat, percentage facultatief teruggenomen water uit glomerulusfiltraat, dehydratie, onmeetbaar waterverlies, omgevende temperatuur en „solute output" van de urine. Daarom hebben wij de grootte van de watertoediening gebaseerd op het s.g. van de urine, op het temperatuursbeloop en op de concentratie van de serumelectrolyten.

De extra watertoevoer bij deze patiënten kan men verder beperken door de

osmotisch-actieve eindproducten van de voeding te verlagen. Dit komt naast zoutarme voeding neer op eiwitbeperking van het dieet. Wij kozen bij onze patiënt uiteindelijk een voeding welke twee gram eiwit per kg lichaamsgewicht bevatte (hoofdstuk V onder A3). Het aantal calorieën kan men daarnaast gemakkelijk verhogen door toevoeging aan het dieet van suikers, daar deze bij verbranding water zonder osmotisch-actieve eindproducten geven.

Op deze wijze bereikten wij bij onze patiënt klinisch een normohydratie op de leeftijd van ongeveer twee jaar (zie fig. A). Het s.g. van de urine was toen doorgaans 1.002 of lager en de serumelectrolyten en het temperatuurbeloop waren genormaliseerd. Het totale volume van de voeding bedroeg toen vijf tot zes liter per dag.

Uit ons onderzoek is gebleken dat gedehydreerde patiënten met n.d.i. de thermoregulatie opofferen aan de volumeregulatie (hoofdstuk V onder E). Hierdoor ontstaan gemakkelijk en snel hoge lichaamstemperaturen. Dit is ongewenst daar hyperthermie irreversibele hersenbeschadigingen tot gevolg kan hebben. Daarom is het van belang deze patiënten fris gekleed te verplegen in een koele omgeving en ze niet aan directe warmtestraling bloot te stellen.

Wij verpleegden onze patiënt bij een omgevende temperatuur van 18 à 20° C. Tevens is het van belang dat bij lagere temperatuur van de omgeving de waterbehoefte afneemt. De vergrote calorieënbehoefte die hierdoor ontstaat kan men het beste aanvullen met voedingsmiddelen die de „solute output" van de urine niet verhogen (suikers).

Een grote moeilijkheid bij het toedienen van bovenbeschreven voeding is het braken. Wij hebben gemeend hiervoor enkele oorzakelijke factoren te kunnen aanwijzen (hoofdstuk V onder A2).

De uiteindelijke mentale ontwikkeling lijkt af te hangen van de graad en van de duur van de dehydratie tijdens de eerste levensmaanden of -jaren.

Treedt het dorstgevoel op en is dat voldoende ontwikkeld dan zijn de problemen voor wat betreft het tot stand brengen van normohydratie opgelost.

GEBRUIKTE ANALYTISCHE METHODIEKEN

De volgende methodieken werden in ons onderzoek toegepast.

Bloed	
pH	met 1 ml heparinebloed Beckman pH-meter, model G; glaselectrode no 290—31. reproduceerbaarheid 0.02 pH-eenheid
Plasma	
alkalireserve	met 0.050 ml oxalaatplasma van Mook [175]
para-aminohippuurzuur	met 0.20 ml heparineplasma Brun c.s. [37]
inuline	met 0.20 ml heparineplasma modificatie vlgs. Higashi c.s. [122]
Serum	
Na K	met 0.1 ml vlamphotometrisch
Cl	met 0.1 ml Strengers c.s. [218]
Ca	met 0.5 ml Holtz [127]
P	met 0.4 ml Briggs [36]
alkalische phosphatase	met 0.2 ml King en Armstrong [182]
totaal eiwit	met 0.1 ml biureetmethode [196]
eiwitspectrum	met 0.020 ml de Jong [133]
ureum	met 0.1 ml Conway-Lips [182]
broomsulphaleïne	met 0.1 ml Vink [237]

cholesterol met esters	met 1 ml GRIGAUT [182]
totaal lipoid	gravimetrisch in 2 ml BLOOR [182]
aan eiwit gebonden J	met 2 ml modificatie vlgs. BARKER [11]

Urine

Na, K, Cl, P, ureum	als in serum
inuline, para-aminohippuurzuur	als in plasma
pH	als in bloed of met „Lyphan"-papier
titreerbare aciditeit	met 20 ml HENDERSON c.s. [121]
NH_3	met 1 ml CONWAY-LIPS [182]
α-amino-N	met 24-uurs urine (2 ml) VAN SLYKE c.s. [224]
aldosteron	met 24-uurs urine MOOLENAAR [176]
17-ketosteroïden	met 24-uurs urine KASSENAAR c.s. [139]
phenolrood	spectrophotometrisch bij 560 mμ na toevoegen NaOH

Zweet

hoeveelheden	gravimetrisch
Na, Cl	na verdunning VINK [236]

SAMENVATTING

Na een inleiding met vraagstellingen werd in hoofdstuk I de pathophysiologie van d.i. besproken. De mening dat de distale tubulus ongevoelig is voor het antidiuretische hormon past het beste in het concept dat men tegenwoordig over n.d.i. heeft. De feitelijke oorzaak blijft dan echter in het midden. De mogelijkheid dat hierbij competitieve of niet-competitieve remming van de activiteit van het antidiuretische hormon in het spel kan zijn werd besproken. Ook zou een stoornis van de opbouw van osmotische drukverschillen in de nier of een versnelde afbraak van vasopressine in de nier, aan dit ziektebeeld ten grondslag kunnen liggen.

In hoofdstuk II werd een literatuuroverzicht van n.d.i. gegeven. Daar bij deze zeldzame ziekte op de zuigelingenleeftijd de klassieke verschijnselen van d.i. nl. polydipsie en polyurie ontbreken, bestaat behoefte aan een aantal goede criteria voor de diagnose. Op het einde van dit hoofdstuk werd daarom een zo volledig mogelijke symptomatologie opgesteld. Klinisch blijken trage groei, onbegrepen temperatuurverhogingen, obstipatie, braken, verschijnselen van dehydratie (vnl. droge mond, huid en slijmvliezen) en bleekheid veel eerder op te treden dan polydipsie en polyurie.

In hoofdstuk III werd de differentiële diagnose van n.d.i. besproken. Daarbij werd er op gewezen dat differentieel diagnostische onderzoekingen langdurig verricht moeten worden. De verschijnselen kunnen nl. een uiting zijn van een meer algemene nier- of stofwisselingsziekte.

In hoofdstuk IV werden beschreven de anamnese en het eerste onderzoek van onze patiënt en de diagnostiek van d.i..

In het algemeen verricht men ter verifiëring van de diagnose d.i. een dorstproef, een Carter-Robbinstest en pitressineproeven.

De dorstproef kan bij zuigelingen met (n.)d.i. gevaarlijk zijn doordat een snel en groot gewichtsverlies, een gevaarlijk hoge temperatuursstijging en een voor de hersencellen lethale hyperelectrolytaemie kan optreden. De dorstproef dient dan ook onder nauwlettende controle te worden uitgevoerd en tijdig te worden afgebroken. Desondanks werden wij bij onze patiënt bij de dorstproef waarvan de duur (14 uur) slechts even langer was dan een normale nachtrust toch nog verrast door een verlies van negen percent van het lichaamsgewicht, een stijging van de lichaamstemperatuur tot 40.7°C en een ernstige hyperelectrolytaemie. Het s.g. van de urine steeg hierbij slechts tot 1.016.

Een Carter-Robbinstest is bij kinderen met n.d.i. gevaarlijk en ongeoorloofd.

Een bestaande hyperelectrolytaemie zal er door worden versterkt waardoor irreversibele hersenbeschadiging kan optreden.

Pitressineproeven dient men herhaalde malen uit te voeren daar het a priori niet is uit te sluiten dat een onvoldoende gevoeligheid voor pitressine te wijten is aan onrijpheid van de nier. Aan de proefopstelling dient grote aandacht te worden besteed. Zonder enig inzicht in het diuresepatroon van de onderzochte kinderen is een juiste beoordeling van de uitkomsten niet mogelijk.

Aan de hand van klinische en biochemische waarnemingen werd in hoofdstuk V het verloop en de ontwikkeling van de ziekte bij onze patiënt beschreven.

Het verkrijgen van normohydratie werd door braken belemmerd. Dit werd bevorderd door het opdringen van de grote hoeveelheid waterige voeding bij afwezigheid van een dorstgevoel en de mogelijkheid dat zich daaruit een verzetsituatie ontwikkelt: de afkeer van normale onverdunde zuigelingenvoeding; de beperkte capaciteit van de maag; een recidiverende gastritis; en neuropathie, die een uiting kan zijn van bij hypertonische dehydratie vaker opgemerkte karakterveranderingen. Het braken werd bestreden met zeer frequente toediening van kleinere hoeveelheden voeding en water, ook gedurende de nacht. De maatregelen die wij bij onze patiënt namen om „vrij" waterverlies te beperken en een betere hydratietoestand te verkrijgen en te handhaven bestonden uit het verhogen van de watertoediening tezamen met een dieet waarin de osmotisch-actieve eindproducten van de stofwisseling laag waren (zoutarm en eiwitbeperkt). De hydratietoestand werd naast klinische maatstaven vooral beoordeeld naar het s.g. van de urine, de serumelectrolyten, het temperatuurbeloop en de zweetproductie.

Toen op de leeftijd van ruim één jaar voor het eerst uitingen van een versterkt dorstgevoel werden opgemerkt verliep het toedienen van de grote hoeveelheden waterige voeding gemakkelijker. Het duurde echter tot de leeftijd van twee jaar voor onze patiënt geheel alleen in staat was met zijn dorstgevoel een goede hydratie te handhaven. Hij dronk toen ruim vijf en een halve liter water per dag. Loslaten van het zoutarme en eiwitbeperkte dieet op de leeftijd van 26 maanden had echter weer een lichte hyperelectrolytaemie tot gevolg.

In dezelfde hoofdstuk werden de resultaten medegedeeld van onderzoekingen naar de oorzaak van het grillige temperatuurbeloop.

Bij zweetproeven, die op verschillende tijdstippen tot de leeftijd van ruim twee en een half jaar werden uitgevoerd, bleek een abnormaal kleine hoeveelheid zweet te worden geproduceerd. Bij betere hydratie en toenemende leeftijd nam de hoeveelheid zweet wel toe, doch deze bleef ook toen klinisch en biochemisch een normale hydratie mocht worden aangenomen, nog veel te gering. De electrolyteconcentraties in het zweet waren normaal, hetgeen

wij onlangs bij een vier jaren oude patiënt met n.d.i. eveneens waarnamen.

De reactie van de lichaamstemperatuur van de patiënt tijdens zweetproeven die worden uitgevoerd bij een omgevende temperatuur van ongeveer 32°C was abnormaal. Bij betere hydratie na de leeftijd van één jaar steeg tijdens de zweetproef de lichaamstemperatuur minder hoog.

Uit deze proeven werd geconcludeerd dat bij gedehydreerde patiënten met n.d.i. de thermoregulatie wordt opgeofferd aan de volumeregulatie. Vasoconstrictie lijkt hiervan de oorzaak, omdat klinisch meerdere malen kon worden waargenomen dat sterkere dehydratie een opmerkelijke bleekheid ten gevolge had.

Ook tijdens een continue temperatuurregistratie onder basale omstandigheden en bij verschillende temperatuur van de omgeving werd een gestoorde thermoregulatie opgemerkt. Dit afwijkende gedrag kan als een verdedigingsmechanisme tegen uitdroging worden gezien.

In hoofdstuk V worden verder de resultaten medegedeeld van een op verschillende leeftijden uitgevoerd onderzoek naar de mentale en somatische ontwikkeling. Beide bleven gedurende de eerste twee en een halve levensjaren beneden de norm.

De waarnemingen over het verband tussen de renale aldosteronexcretie en de hydratietoestand waren o.a. door de geringe uitscheiding van aldosteron zoals bij kinderen waarschijnlijk altijd wordt gevonden moeilijk te interpreteren. Voor zover beoordeling mogelijk is kan worden geconcludeerd, dat op Na-arm dieet een stijging van de renale aldosteronexcretie werd waargenomen, welke weer afnam na verbetering van de hydratietoestand. Deze waarnemingen zijn in overeenstemming met het gegeven dat de aldosteronexcretie bij vermindering van het volume van de intravasculaire vloeistof toeneemt en omgekeerd.

Bij electrophoretisch onderzoek van de serumeiwitten werd steeds een aanmerkelijk vergrote α_2-fractie van het globuline waargenomen. Tijdens de periode van de grootste dehydratie werd daarbij ook nog het z.g. „U"-proteïne aangetroffen.

Voor de bevinding dat in het tweede levenshalfjaar een tijdelijke hyperlipaemie werd aangetroffen kan geen verklaring worden gegeven. Bij dehydratie wordt overigens vaker een hyperlipaemie waargenomen.

In hoofdstuk VI bespraken wij de hereditaire aspecten van n.d.i.. Stamboomonderzoek bij onze patiënt doet vermoeden dat hier waarschijnlijk sprake is van een geslachtsbeperkte autosomale overerving met verminderde penetrantie. De hereditaire gegevens van onze patiënt wijken af van die welke in de literatuur bij n.d.i. bekend zijn.

In hoofdstuk VII kwam het verschijnsel diabetes insipidus gravidarum ter sprake. Dit verschijnsel is tot nu toe alleen beschreven bij moeders van kinderen

die aan pitressine-gevoelige d.i. lijden. De moeder van onze patiënt met n.d.i. is daarom waarschijnlijk de eerste waarbij dit verschijnsel wordt beschreven. Dat de heterozygote dragers van het gen dat n.d.i. veroorzaakt gekenmerkt zouden worden door onvoldoende stijging van het s.g. van de urine na dorsten konden wij niet bevestigen.

In hoofdstuk VIII werden nieuwe aspecten betreffende de verdunning en concentrering van urine besproken. Daarop aansluitend werd getracht met deze gegevens een concept te maken over verdunning en concentrering van urine bij n.d.i..

In hoofdstuk IX volgt een literatuurstudie over de nierfuncties op de zuigelingen- en jonge kleuterleeftijd.

In hoofdstuk X werden de resultaten medegedeeld van een onderzoek naar de glomerulusfiltratie, de renale bloeddoorstroming, de renale vaatweerstand en het extracellulaire volume. Deze grootheden werden bepaald tijdens continue infusie met inuline en para-aminohippuurzuur (PAH) en in een periode waarin de dehydratie van de patiënt enigszins toenam. Onze patiënt was toen 13 maanden oud.

Het bleek dat zowel de inuline- als de PAH-clearances duidelijk te laag waren, terwijl de filtratiefractie normaal was. Deze clearances namen bij toenemende dehydratie nog verder af onder behoud van een normale filtratiefractie. De afneming van de clearances bij dehydratie zullen wij moeten zien als een mechanisme met een watersparend effect daar bij afwezigheid van de werking van het antidiuretisch hormon het obligate waterverlies hierdoor zal worden gereduceerd.

Dat het percentuele extracellulaire volume tijdens de clearanceperioden normaal werd gevonden is toe te schrijven aan de parallelle uitdroging van de extra- en intracellulaire ruimten. Bij een hypertonische dehydratie ten gevolge van „vrij" water verlies kan men dit verwachten.

Het is begrijpelijk dat wij onder de omstandigheden van de clearances een verhoging van de renale vaatweerstand vonden, die bij toenemende dehydratie nog toenam. Deze werd nl. berekend als functie van de effectieve renale bloeddoorstroming.

De altijd onbegrepen verhoogde ureumwaarden van het bloed bij gedehydreerde patiënten met n.d.i. moeten wij bij onze patiënt o.a. verklaren door verlaagde glomerulusfiltratie bij dehydratie. Tijdens de clearanceproef was de ureaclearance duidelijk verlaagd ten opzichte van de 24-uurs ureaclearances welke omstreeks dezelfde leeftijd bij zo goed mogelijk hydratie werden uitgevoerd.

Op de leeftijd van bijna twee jaar werden de 24-uurs ureaclearance en de phenolroodexcretie normaal.

In hoofdstuk XI konden wij een normale ammoniogenese en carbo-anhydrase-activiteit van de renale tubulus aantonen.

Een geringe belasting met $CaCl_2$ resulteerde echter in een duidelijke metabolische hyperchloraemische acidose. Wij menen dat de noodzakelijke beperkingen in het dieet van onze patiënt de oorzaak waren van deze lichte vorm van renale acidose tijdens de belasting. Het lage P-gehalte van de voeding is hiervoor waarschijnlijk verantwoordelijk, daar de potentiële mogelijkheden van de nier om zuur uit te scheiden sterk afhankelijk zijn van de renale P-excretie. Daar de patiënt nooit verschijnselen van acidose toonde (zie fig. A) menen wij dat onder normale omstandigheden het P-gehalte van de voeding toch voldoende was. Het zal echter gewenst zijn om bij een aanval op het zuur-base evenwicht (b.v. infecties) bij patiënten die op een zodanig dieet staan, het P-gehalte van de voeding te verhogen.

In hoofdstuk XII wordt een samenvatting gegeven van de gedragslijnen die bij de behandeling en verpleging van patiënten met n.d.i. moeten worden gevolgd.

SUMMARY

After an introductory note on the subject the first chapter is devoted to a discussion of the pathophysiology of diabetes insipidus. It is now believed that renal diabetes insipidus is associated with a failure of the distal tubules to respond to antidiuretic hormone (ADH), but the cause of this disorder remains obscure. A competitive or non-competitive inhibition of ADH activity, a failure to establish differences in osmotic pressure within the nephron and an increased metabolism of vasopressine within the kidney must be noted as possible primary defects.

Chapter II gives a review of the literature on renal diabetes insipidus. There is great need of proper criteria for this disease when it occurs in infants, because the classical symptoms of diabetes insipidus, i.e. polydipsia and polyuria, may not be evident at this age. An extensive list of symptoms and signs can be found at the end of this chapter. It appears that growth retardation, fever of unknown origin, constipation, vomiting, dehydration (especially dry mouth, skin and mucosa) and pallor may precede polydipsia and polyuria.

In chapter III the differential diagnosis of renal diabetes insipidus is discussed. It is pointed out that repeated examinations have to be carried out over a long period of time, since non-specific renal disease and metabolic disorders may mimick renal diabetes insipidus.

Chapter IV contains the history and the results of the first examination of the patient reported, and a survey of the diagnostic tests employed. It is customary to establish the diagnosis diabetes insipidus with the aid of the water deprivation test, the Carter-Robbins test and vasopressin tests.

The water deprivation test is very dangerous for infants with diabetes insipidus because it may cause rapid and severe loss of weight, high temperature and lethal cerebral damage due to hyperelectrolytaemia. Hence this test requires the greatest care and should be discontinued at the earliest possible moment. In the present investigation the author noted a loss of 9 % body weight, a rise in temperature up to 40.7° C (107° F) and marked hyperelectrolytaemia after a period of water deprivation as short as 14 hours. The specific gravity of the urine did not in this investigation exceed 1.016.

The Carter-Robbins test is dangerous and not permissible in infants with renal diabetes insipidus, because this procedure may raise even further the high blood electrolyte levels and thus cause irreversible brain damage.

Vasopressin tests should be performed repeatedly since a lack of response

may perhaps be attributable to immaturity of the kidney. The test requires careful planning; knowledge of the pattern of spontaneous diuresis is indispensable.

The clinical and biochemical observations and the follow-up of the patient are recorded in chapter V. Frequent vomiting impeded normohydration. A number of factors may have contributed to vomiting, such as feeding of fluids at times when the child was not thirsty and consequently, perhaps, a negative attitude from the part of the child; an aversion for normal undiluted baby food; the limited capacity of the stomach; gastritis and an irritable character which may form part of the personality change sometimes observed during hypertonic dehydration. The vomiting was suppressed by frequent administration of small quantities of food and water which were given night and day. In order to improve hydration and to reduce the loss of „free" water the quantity of water administered was raised and a diet was supplied which would produce only small amounts of osmotically active metabolites (salt-poor and low-protein diet). As parameters of the hydration state, beside clinical signs, the specific gravity of urine, serum electrolyte levels, body temperature and the amount of sweat produced were employed.

When the child was about one year old he began to show signs of thirst and from that time it became easier to administer large quantities of fluid food. It took another year, however, before the child's sensation of thirst could be relied upon to maintain satisfactory hydration. At that time the water intake averaged at least $5\frac{1}{2}$ liters per day. Nevertheless, the salt - poor and low - protein regime was found to be indispensable when 26 months after birth the institution of normal diet was followed by an abnormal rise in serum electrolyte values.

Also in this chapter the results of a study into the causes of the wide variations in body temperature are related.

From sweat tests carried out at various times until the age of just over $2\frac{1}{2}$ years it appeared that the child produced extremely small quantities of sweat. The quantity increased with better hydration and increasing age but remained very small even when a normal hydration state had been attained as judged by clinical and biochemical standards. The electrolyte concentration of the sweat was normal, which was also found in a four year old patient with renal diabetes insipidus.

During the sweat tests with an environmental temperature of 32^0 C (90^0 F) abnormally high body temperatures were found. After the first year of life, when hydration had improved, this response to heat was less marked. A high temperature resulted in vasoconstriction, since it was often noted that severe dehydration was accompanied by marked pallor.

It is concluded from these findings that in dehydrated patients with renal

diabetes insipidus volume regulation takes precedence over thermo-regulation.

Continuous registration of body temperature under basal conditions and at various environmental temperatures likewise revealed the disruption of thermo-regulation. It is possible to interpret the abnormal response in terms of a defence mechanism towards dehydration.

Mental and somatic development are recorded in chapter V. Both were retarded during the first 30 months after birth.

It is difficult to evaluate the observations pertaining to the relationship between the urinary excretion rate of aldosterone and the hydration state, because of the low quantities of this hormone excreted by children. The available data would seem to indicate that a low-sodium diet caused a rise in excretion rate of aldosterone, whilst lower values were obtained with improvement of the hydration state. These observations well accord with the known fact that the excretion rate of aldosterone is inversely correlated with the volume of intravascular fluid.

Electrophoresis studies of serum proteins invariably displayed a markedly increased level of α_2-globulin. Moreover, at the height of dehydration the so-called „U"-protein was also demonstrable.

No explanation can be offered for the finding of transient hyperlipaemia during the second half year of life. Dehydration is sometimes accompanied by hyperlipaemia.

Chapter VI gives an outline of the hereditary aspects of renal diabetes insipidus. The pedigree of this patient suggests a sex limited autosomal transmission with incomplete penetrance. These data differ from those of cases described by other workers.

Diabetes insipidus gravidarum is discussed in chapter VII. So far this type of diabetes insipidus has only been found in the mothers of children with *vasopressin sensitive* diabetes insipidus. The mother of the present patient seems to be the first case of diabetes insipidus gravidarum who has given birth to a child with *renal diabetes insipidus*. It has been postulated that heterozygotic carriers of the gene responsible for renal diabetes insipidus cannot concentrate urine during water deprivation. The results of the present investigation lend no support to this hypothesis.

In chapter VIII the author discusses present concepts of renal physiology, with special reference to urinary dilution and concentrating mechanisms. A tentative hypothesis is presented to explain the dilution and concentration of urine in renal diabetes insipidus.

Chapter IX contains a review of the literature on renal functions in early infancy.

In chapter X the results of investigations concerning glomerular filtration rate, renal blood flow, renal vascular resistance and extracellular space are presented. These data were collected during continuous infusion of inulin and para-aminohippuric acid (PAH) at a time when dehydration of the patient had slightly increased, 13 months post partum.

Inulin clearance as well as PAH clearance were found to be abnormally low whilst the filtration fraction was normal. With increasing degrees of dehydration these clearance rates decreased further without affecting the filtration fraction. The lower clearance rates during dehydration cause water to be preserved through a reduction in the obligatory loss of water even in the absence of an ADH effect.

The relative size of the extracellular space was found to be normal during clearance studies and this is due to a parallel degree of dehydration of the extracellular and the intracellular space, as might be expected to occur with hypertonic dehydration caused by loss of „free" water.

The finding of an increased renal vascular resistance under the conditions of the study, with a further rise as dehydration progressed, is understandable since vascular resistance is a function of effective renal blood flow.

The urea levels in the blood of dehydrated patients with nephrogenic diabetes insipidus are moderately increased; this has not been adequately accounted for. It would seem that in the present case this phenomenon among other things can be explained by the fall in glomerular filtration during dehydration. During the experimental period the urea clearance was significantly lower than when it was studied in a better state of hydration at the same age.

When the boy was nearly 2 years old the 24-hours urea clearance and the phenol red excretion rate reached normal values.

In chapter XI it was shown that the production of ammonium and the carbonic anhydrase activity of the renal tubules were normal.

A small gift of calcium chloride was followed by moderate metabolic hyperchloraemic acidosis which would seem to be due to unavoidable dietary restrictions. It is probable that the low phosphorus content of the food is an important factor because the renal capacity to excrete acids largely depends upon phosphorus excretion. Since the patient has never shown any signs of acidosis (see figure A) the phosphorus content of the food would seem to have been sufficient under normal circumstances. It seems advisable, however, to raise the dietary phosphorus content at times when the acid-base balance is endangered; this may be the case during infections.

Chapter XII summarizes important aspects of the treatment and management of patients with renal diabetes insipidus.

LITERATUUR

1. Adams, C. W. M., Sloper, J. C.: Technique for demonstrating neurosecretory material in the human hypothalamus. *Lancet*, 1955; 1, 651.
2. Albright, F., Burnett, C. H., Parson, W., Reifenstein, E. C., Roos, A.: Osteomalacie and late rickets. *Medicine*, 1946; 25, 399.
3. Albright, F., Cosolazio, W. V., Coombs, F. S., Sulkowitch, H. W., Talbott, J. H.: Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism. *Bull. J. Hopk.*, 1949; 66, 7.
4. Albright, F., Reifenstein, E. G. jr.: *The parathyroid glands and metabolic bone disease*. Baltimore, Williams and Williams, 1948.
5. Ames, R. G.: Urinary water excretion and neurohypophysial function in full term and premature infants shortly after birth. *Pediatrics*, 1953; 12, 273.
6. Anspach, W. E., Clifton, W. M.: Hyperparathyroidism in children. *Am. J. Dis. Child.*, 1939; 58, 540.
7. Ariëns, E. J., van Rossum, J. M., Simonis, A. M.: A theoretical basis of molecular pharmacology. *Arznm. Forsch.*, 1956; 6, 282 en 611.
8. Baily, P., Bremer, F.: Experimental diabetes insipidus. *Arch. Int. Med.*, 1921; 28, 773.
9. Bargmann, W.: *Das Zwischenhirn — Hypophysensystem*. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer, 1954.
10. Bargmann, W., Hild, W., Ortmann, R., Schiebler, T. H.: Morphologische und experimentelle Untersuchungen über das hypothalamischr-hypophysäre System. *Act. Neuroveg.*, 1950; 1, 233.
11. Barker, S. B.: Determination of protein-bound iodine. *J. Biol. Chem.*, 1948; 173, 715.
12. Barnes, B. O., Regan, J. F., Buenó, J. G.: Is there a specific diuretic hormone in the anterior pituitary? *Am. J. Physiol.*, 1933; 105, 559.
13. Barnett, H. L.: Renal physiology in infants and children. I. Method for estimation of glomerular filtration rate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940; 44, 654.
14. Barnett, H. L.: Kidneyfunction in young infants. *Pediatrics*, 1950; 5, 171.
15. Barnett, H. L., Hare, K., McNamara, H., Hare R.: Measurement of glomerular filtration rate in premature infants. *J. Clin. Invest.*, 1948; 27, 691.
16. Barnett, H. L., Hare, W. K., McNamara, H., Hare, R. S.: Influence of postnatal age on kidney function in premature infants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948; 69, 55.
17. Barnett, H. L., McNamara, H., Hare, R. S., Hare, K.: Inulin, urea, mannitol, and PAH clearance ratios in premature infants. *Fed. Proc.*, 1948; 7, 5.
18. Barnett, H. L., Perley, A. M., McGinnis, H. G.: Renal Physiology in infants and children. 2. Inulin clearances in newborn infants with extrophy of bladder. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942; 49, 90.
19. Barnett, H. L., Vesterdal, J.: The physiologic and clinical significance of immaturity of kidney function in young infants. *J. Ped.*, 1953; 42, 99.
20. Barnett, H. L., Vesterdal, J., McNamara, H., Lauson, H. D.: Renal waterexcretion in premature infants. *J. Clin. Invest.*, 1953; 32, 1069.
21. Barrnet, R. J.: Histochemical demonstration of disulfide groups in the neurohypophysis under normal and experimental conditions. *Endocrinology*, 1954; 55, 484.
22. Bartter, F. C., Liddle, G. W., Duncan, L. E., Delea, C.: The role of extracellular fluid volume in the control of aldosterone secretion in man. *J. Clin. Invest.*, 1956; 35, 688.
23. Behrendt, H.: *Diagnostic tests for infants and children*. New-York, Interscience Publishers, 1949.
24. Berliner, K., Davidson, D.: Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone. *J. Clin. Invest.*, 1956; 35, 690 en 1957; 36, 1416.
25. Berliner, R. W., Levinsky, N. G., Davidson, D. G., Eden, M.: Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.*, 1958; 24, 730.

26. Best, C. H., Taylor, N. B.: *The physiological basis of medical practice*. London, Bailliere, Tindall and Cox, 1945 — 4de ed..
27. Biasotti, A.: Thyroïde et action diuretique de l'extrait antuhypophysaire. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1934; 115, 329.
28. Bickel, H., Baar, H. S., Astley, R., Douglas, A. A., Finch, E., Harris, H., Harvey, C. C., Hickmans, E. M., Philpott, M. G., Smallwood, W. C., Smellie, J. M., Teall, C. G.: Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfism (Lignac-Fanconi disease). *Act. Paed.*, 1952; 42, suppl. 90.
29. Biggart, J. H., Alexander, G. L.: Experimental diabetes insipidus. *J. Path. Bact.*, 1939; 48, 405.
30. Black, D. A. K., McCance, R. A., Young, W. F. J.: Study of dehydration by means of balance experiments. *J. Physiol.*, 1944; 102, 406.
31. Bland, J. H.: *Distrurbances of fluid balance*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1956, 2de ed.
32. Bolomey, A. A., Michie, A. J., Michie, C., Breed, G. E., Lauson, H. D.: Simultaneous measurements of effective renal blood flow and cardiac output in resting normal subjects and patients with essential hypertension. *J. Clin. Invest.*, 1949; 28, 10.
33. Borst, J. G. G.: The maintenace of an adequate cardiac output by the regulation of the urinary excretion of water and sodium chloride; an essential factor in the genesis of oedema. *Act. Med., Scand.*, 1948; suppl. 207.
34. Brod, J., Sirota, J. H.: Renal clearance of endogenous „creatinine" in man. *J. Clin. Invest.*, 1948; 27, 645.
35. Broer, M. A.: Een geval van nephrogene diabetes insipidus. *Mndschr. Kindergn.*, 1956; 24, 204.
36. Briggs, A. P.: A modification of the Bell-Doisy phosphate method. *J. Biol. Chem.*, 1924; 59, 255.
37. Brun, C., Hilden, T., Raaschou, F.: The significance of the difference in systematic and venous plasma concentrations in renal clearance methods. *J. Clin. Invest.*, 1949; 28, 144.
38. van Buchem, F. S. P., Doorenbos, H., Elings, H. S.: Primair aldosteronisme. *Ned. T. Gen.*, 1956; 100, 1836.
39. Calcagno, P. L., Rubin, M. I.: Effect of dehydration produced by water deprivation, diarrhea and vomiting on renal function in infants. *Pediatrics*, 1951; 7, 328.
40. Calcagno, P. L., Rubin, M. I., Weintraub, D. H.: Studies on the renal concentration and dilution mechanism in the premature infant. *J. Clin. Invest.*, 1954; 33, 91.
41. Camus, J., Roussy, G.: Experimental researches on the pituitary body; Diabetes insipidus, glucosuria and those dystrophies considered as hypophyseal in origin. *Endocrinology*, 1920; 4, 507.
42. Carré, I. J., Mood, B. S. B., Smallwood, W. C.: Idiopathic renal acidosis in infancy. *Arch. Dis. Childh.*, 1954; 29, 326.
43. Carter, A. C., Robbins, J.: The use of hypertonic saline infusions in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogen polydipsia. *J. Clin. Endocr.*, 1947; 7, 753.
44. Carter, C. O., Simpkiss, M. J.: *The carrier state in sex-linked nephrogenic diabetes insipidus*. Proc. 1st Intern. Congr. Hum. Gen. Copenhagen. Basel, S. Karger, 1957.
45. Chalmers, T. M., FitzGerald, M. G., James, A. H., Scarborough, H.: Conn's syndrome with severe hypertension. *Lancet*, 1956; 1, 127.
46. Choremis, C., Moschidis, Ch.: Paper electrophoresis of serum proteins in infantile toxicosis. *Act. Paed.*, 1956; 45, 24.
47. Clarke, E., Evans, B. M., Macintyre, I., Milne, M. D.: Acidosis in experimental electrolyte depletion. *Clin. Sc.*, 1955; 14, 421.
48. Cohen, J. A.: Competitie en competitieve remming. *Ned. T. Gen.*, 1956; 100, 1987 en 2065.
49. Colle, E., Ayoub, E., Raile, R.: Hypertonic dehydration (hypernatremia): the role of feedings high in solutes. *Pediatrics*, 1958; 22, 5.
50. Conn, J. W.: Primary aldosteronism, a new clinical syndrome: part 2. *J. Lab. Clin. Med.*, 1955; 45, 3.
51. Conn, J. W.: Primary aldosteronism. *J. Lab. Clin. Med.*, 1955; 45, 66.
52. Conn, J. W.: Aldosterone in clinical medicine, past-present, and future. *Arch. Int. Med.*, 1956; 97, 135.
53. Cooke, R. E.: Behavioural response of infants to heat stress. *Yale J. Biol. Med.*, 1952; 24, 334.

54. Cooke, R. E., Darrow, D. C.: The role of potassium in the prevention of alkalosis. *Am. J. Med.*, 1954; 17, 180.
55. Cooper, I. S., Crevier, P. H.: Neurogenic hypernatremia and hyperchloraemia. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1952; 18, 821.
56. van Creveld, S.: Een experimenteel onderzoek over de oedeemtheorie van Eppinger. Acad. Proefschrift Amsterdam, 1922.
57. Daeschner, G. L., Daeschner, C. W.: Severe idiopathic hypercalcamia of infancy. *Pediatrics*, 1957; 19, 362.
58. Daeschner, C. W., Moyer, J. H., Bell, W. R., Clark, J. W.: Parenteral administration of reserpine in the treatment of hypertension due to acute and chronic nephritis. *Pediatrics*, 1957; 19, 566.
59. Dancis, J., Birmingham, J. R., Leslie, S. H.: Congenital diabetes insipidus resistant to treatment with pitressin. *Am. J. Dis. Child.*, 1948; 75, 316.
60. Darling, R. C.: Some factors regulating the composition and formation of human sweat. *Arch. Phys. Med.*, 1948; 29, 150.
61. Day, R., Curtiss, J., Kelly, M.: Respiratory metabolism in infancy and in childhood. Regulation of body temperature of premature infants. *Am. J. Dis. Child.*, 1943; 65, 376.
62. Day, R., Franklin, J.: Renal carbonic anhydrase in premature and mature infants. *Pediatrics*, 1951; 7, 182.
63. Dean, R. F., McCance, R. A.: Inulin, diodone, creatinine and urea clearances in newborn infants. *J. Physiol.*, 1947; 106, 431.
64. Debré, R., Marie, J., Cléret, F., Messiny, R.: Rachitisme tardif coexistant avec une néphrite chronique et une glycosurie. *Arch. Med. Enf.*, 1934; 37, 597.
65. Debré, R., Royer, P., Lestradet, H.: Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant. *Sem. Hop. Paris* (*Ann. de Ped.*), 1956; 32, 22.
66. Doxiades, S. A.: Idiopathic renal acidosis in infancy. *Arch. Dis. Childh.*, 1952; 27, 409.
67. Drabløs, A.: The de Toni-Fanconi syndrome with cystinosis. *Act. Paed.*, 1951; 40, 438.
68. Dubs, E. J.: Osmolarity of urine in the infant. *Am. J. Dis. Child.*, 1949; 77, 114.
69. Dunstan, H..P., Corcoran, A. C., Farrell, G. E.: Primary aldosteronism. *Lancet*, 1955: 2, 1120.
70. Duyck, E. M. R. A.: *L'alcalose congénitale avec diarrhee.* Acad. Proefschrift, Leiden 1955.
71. Elkinton, J. R.: *The body fluids.* Baltimore, Williams and Wilkings Company, 1955.
72. Ellborg, A., Forssman, H.: Nephrogenic diabetes insipidus in children. *Act. Paed.*, 1955; 44, 209.
73. Elmer, A. W., Kedziersky, J., Scheps, M.: Ein Fall von Diabetes Insipidus. *Wien. Klin.Wschr.*, 1928; 41, 591.
74. Fahrig, C., Wachter, L.: Vergleichende Untersuchungen ueber den Lipoidcomplex des Blutserums bei essentieller Hypertension, Muskelarbeit, Hunger, Schwangerschaft und Nahrungsaufnahme. *Klin. Wschr.*, 1932; 11, 886.
75. Falbriard, A., Muller, A. F., Neher, R., Mach, R. S.: Étude des variations de l'aldosteronurie sous l'effect de surcharges en potassium et de déperditions rénales et extrarénales de sel et d'eau. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955; 85, 1218.
76. Fanconi, G.: Der nephrotisch-glukosurische Zwergwuchs mit hypophosphataemischer Rachitis. *Deut. Med. Wschr.*, 1936; 62, 1169.
77. Fanconi, G.: Der frühinfantile nephrotisch-glukosurische Zwerfwuchs mit hypophosphataemischer Rachitis. *Jahrb. f. Kindrh.*, 1936; 147, 299.
78. Fanconi, G.: Contributo alla patologia del metabolismo del cloruro di sodio (Il diabete insipido occulto). *Riv. di clin. pediat.*, 1938; 36, 708.
79. Fanconi, G.: Zur differentialdiagnose des Diabetes Insipidus. *Helv. Paed. Act.*, 1956; 11, 506.
80. Fanconi, G., Giradet, P., Schlesinger, B., Butler, W., Black, J.: Chronische hypercalcaemie, kombiniert mit osteosklerose, hyperazotaemie, Minderwuchs und congenitalen Missbildungen. *Helv. Paed. Act.*, 1952; 7, 314.
81. Fanconi, G., Spahr, A.: Beiträge zur Frage der idiopathischen Hypercalcamie. *Helv. Paed. Act.*, 1955; 10, 156.
82. Farini, A.: Hypophyseal opotherapy in diabetes insipidus. ref. *Brit. Med. J.*, 1913; 2, 76.

83. Farr, L. E., Moen, J. K.: The effect of induced hyperpyrexia on the urea clearance of rheumatic patients. *Am. J. Med. Sc.*, 1939; 197, 53.
84. Finberg, L., Harrison, H. E.: Hypernatremia in infants. An evaluation of the clinical and biochemical findings accompanying this state. *Pediatrics*, 1955; 16, 1.
85. Fischer, C., Ingram, W. R., Ranson, S. W.: *Diabetes insipidus and the neurohormonal control of waterbalance; a contribution to the structure and function of the hypothalamic-hypophyseal system.* Ann. Arbor Mich., Edwards Brothers Inc., 1938.
86. Flax, L., Gersh, I.: Congenital renal tubular dysfunction (nephrogenic diabetes insipidus). *Am. J. Dis. Child.*, 1955; 89, 602.
87. Forssman, H.: On hereditary diabetes insipidus. *Act. Med. Scand.*, 1945; suppl. 159.
88. Forssman, H.: Form of diabetes insipidus characterized by sex-linked inheritance and unresponsiveness to the antidiuretic hormone. *Acta Endocrin.*, 1954; 16, 355.
89. Frank, E.: Ueber Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes Insipidus. *Berl. Klin. Wochr.*, 1912; 9, 393.
90. Freislederer, W.: Ueber die Bedeutung der alpha-globulinuntergruppen in serum kranker Kinder. *Klin. Wschr.*, 1957; 35, 765.
91. Frenk, S., Metcoff, J., Gómez, F., Cravioto, J., Antonowicz, I.: Intracellular composition and homeostatic mechanism in severe chronic infantile malnutrition. II Tissue composition. *Pediatrics*, 1957; 20, 105.
92. Frets-van Buuren, J. J.: *Onderzoek naar de betekenis van de diagnose neuropathie*, deel 2, *psychiatrische aspecten.* Acad. Proefschrift, Leiden, 1957.
93. Friedberg, C. K., Halpern, M., Taymor, R.: The effect of intravenously administered 6063, the carboanhydrase inhibitor 2-acety lamino-1, 3, 4-thiadiazole-5-sulfonamide, on fluid and electrolytes in normal subjects and patients with congestive heart failure. *J. Clin. Invest.*, 1952; 31, 1074.
94. Friederiszick, F. K.: *Nieren-Clearance Untersuchungen im Kindesalter.* Bibl. Paed. (Ann. Paed.), fasc. 57, Basel, S. Karger, 1954.
95. Friis-Hansen, B.: Changes in body water compartments during growth. *Helv. Paed. Act.*, 1955; 10, 12.
96. Friis-Hansen, B.: Discussion de communication. *Helv. Paed. Act.*, 1955; 10, 172.
97. Gamble, J. L.: *Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid.* Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1954.
98. Gautier, E., Prader, A.: Un cas de diabète néphrogène chez un nourrisson, avec absence initiale de soif („diabète insipide occulte"). *Helv. Paed. Act.*, 1956; 11, 45.
99. Gautier, E., Simpkiss, M. J.: The management of nephrogenic diabetes insipidus in early life. *Act. Paed.*, 1957; 46, 354.
100. Gesell, A. c.s.: *The first five years of life.* New-York, Harper and Brothers Publishers, 13de ed.
101. Gjessing, E. C., Chanutin, A.: An electrophoretic study of plasma and plasmafractions of normal and injured rats. *J. Biol. Chem.*, 1947; 169, 657.
102. Gochberg, S. H., Cooke, R. E.: Physiology of the sweat gland in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*, 1956; 18, 701.
103. Goldring, W., Chasis, H., Ranges, H. A., Smith, H. W.: Relations of effective renal blood flow and glomerular filtration to tubular excretory mass in normal man. *J. Clin. Invest.*, 1940; 19, 739.
104. Goldstein, H., Barnett, H. L., Mcnamara, H.: cit. uit 19 Barnett, H. L., Vesterdal, J.
105. Good, R. A., Zak, S. J.: Disturbances in gamma globulin synthesis as „experiments of nature". *Pediatrics*, 1956; 18, 109.
106. Gordillo, G., Soto, R. A., Metcoff, J., Lopez, E., Antillon, L. G.: Intracellular composition and homeostatic mechanisms in severe chronic infantile malnutrition. III Renal adjustments. *Pediatrics*, 1957; 20, 303.
107. Gordon, H. H., Harrison, H. E., McNamara, H.: The urea clearance of young premature and full term infants. *J. Clin. Invest.*, 1942; 21, 499.
108. Gordon, H. H., McNamara, H., Benjamin, H. R.: The response of young infants to ingestion of ammoniumchloride. *Pediatrics*, 1948; 2, 290.

109. DE GRAAFF, J.: *De invloed van zoutrestrictie op het aldosterongehalte van urine bij hypopituitarisme.* Verslag verg. Ned. Alg. Ziektek. Veren., oktober 1957.
110. GRANT, L. J., GINSBURG, J.: Eosinophilic granuloma (honeycomblong) with diabetes insipidus. *Lancet*, 1955; 2, 529.
111. GREULICH, W. W., PYLE, S. I.: *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.* Stanford, California, Stanford University Press., London, Geoffrey Cumberlege, Oxford University Press.
112. VON HAHN, F.: Ueber die Bedeutung der Hypophysenveraenderungen bei Diabetes Insipidus. *Frankf. Ztschr. Path.*, 1918; 21, 337.
113. HANDLEY, C. A., SIGAFOOS, R. B., LA FORGE, M.: Proportional changes in renal tubular reabsorption of dextrose and excretion of para-ammino-hippurate with changes in glomerular filtration. *Am. J. Physiol.*, 1949; 159, 160.
114. HANSEN, J. D. L., SMITH, C. A.: Effect of withholding fluid intake in the immediately postnatal period. *Am. J. Dis. Child.*, 1952; 84, 477.
115. HARE, K., GOLDSTEIN, H., BARNETT, H. L., MCNAMARA, H., HARE, R. S.: Renal excretion of creatinine in man. *Fed. Proc.*, 1949; 8, 67.
116. HARGITAY, B., KUHN, W., WIRZ, H.: Ein Modelversuch zum Problem der Harnkonzentrierung. *Helv. Physiol. Act.*, 1951; 9, C 26.
117. HARRIS, G. W.: *Neural control of the pituitary gland.* London, Edward Arnold Ltd., 1955.
118. HAVERKAMP BEGEMANN, N.: *Onderzoek naar de betekenis van de diagnose neuropathie*, deel 1, *pediatrische aspecten.* Acad. Proefschrift, Leiden, 1957.
119. HELLER, H.: The water metabolism of newborn infants and animals. *Arch. Dis. Childh.*, 1951; 26, 75.
120. HELLER, H.: Aspects of adrenal and pituitary function in the newborn. *Et. Neon.*, 1954; 3, 31.
121. HENDERSON, W. H., PALMER, W. W.: On the several factors of acid excretion. *J. Biol. Chem.*, 1914; 17, 305.
122. HIGASHI, A., PETERS, L.: A rapid colorimetric method for the determination of inulin in plasma and urine. *J. Lab. Clin. Med.*, 1950; 35, 475.
123. HILLMAN, D. A., NEYZI, O., PORTER, P., CUSHMAN, H., TALBOT, N. B.: Renal (vasopressin-resistant) diabetes insipidus. *Pediatrics*, 1958; 21, 430.
124. HILD, W., ZETLER, G.: Über das Vorkommen der drei sogenannten „Hypophysenhinterlappenhormone" Adiuretin, Vasopressin und Oxytocin im Zwischenhirn als wahrscheinlicher Ausdruck einer Neurosekretorischen Leistung der Ganglienzellen der Nuclei supraopticus und paraventricularis. *Experientia*, 1951; 7, 189.
125. HILD, W., ZETLER, G.: Ueber die Funktion des Neurosekrets im Zwischenhirn-Neurohypophysensystem als Traegersubstanz fuer Vasopressin, Adiuretin und Oxytocin. *Ztschr. ges. exp. Med.*, 1953; 120, 236.
126. HILD, W., ZETLER, G.: Experimenteller Beweis fuer die Entstehung der sog. Hypophysenhinterlappenwirkstoffe im Hypothalamus. *Plüg. Arch. ges. Physiol.*, 1953; 257, 169.
127. HOLTZ, A. H.: Rechtstreekse titratie van calcium in bloedserum. *Ned. T. Gen.*, 1951; 95, 2420.
128. HOUSSAY, B. A.: Pituitary body and polyuria. *Endocrinology*, 1918; 2, 94.
129. HUNGERLAND, H.: in *Biologische Daten für den Kinderarzt.* J. BROCK. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag, 1954, band 2, 2de ed..
130. HUTCHISON, J. H., MACDONALD, A. M.: Chronic acidosis in infants due to renal tubular deficiency: its association with metastatic calcification. *Act. Paed.*, 1951; 40, 371.
131. IKKOS, D.: Pathophysiological studies in acromegaly. *Act. Endocrinol.*, suppl. 25.
132. JARAUSCH, K. H., ULBRICH, K. J.: *Neuere Ergebnisse und Methoden zum Mechanismus der Harnkonzentrierung.* Düsseldorf, 56. Tagung. Deut. Gesellsch. Kinderheilk., 1957.
133. DE JONG, E. B.: Eine genaue Methode zur papierelektrophoretischen Auswertung von Proteinen. *Rec. Trav. Chim.*, 1955; 74, 1290.
134. JOSEPHSON, B., GYLLENSWÄRD, C.: The development of the protein fractions and of cholesterol concentration in the serum of normal infants and children. *Scand. J. Lab. Clin. Med.*, 1957; 9,29.
135. JUROW, S. S., WARTHEN, R. O.: Renal hyperchloremic acidosis with nephrocalcinosis and renal rickets in a six-year old boy. *Pediatrics*, 1955; 16, 67.

136. Kahler, O.: Die dauerende Polyurie als cerebrales Herdsympton. *Zschr. f. Heilk.*, 1886; 7, 105.
137. van de Kamer, J. H.: *Vet in faeces.* Acad. Proefschrift, Utrecht, 1948.
138. Kartin, B. L., Man, E. B., Winkler, A. W., Peters, J. P.: Blood ketones and serumlipids in starvation and water deprivation. *J. Clin. Invest.*, 1944; 23, 824.
139. Kassenaar, A., Huis in 't Veld, L., Siderius, P., Seldenrath, H. C., Querido, A.: A simple method for the determination of neutral 17-ketosteroids. Comparison of results with the Dingemanse-method. *Act. Endocrinol.*, 1950; 4, 79.
140. Kay, M.: The effect of a single oral dose of the carbonic anhydrase inhibitor, acetazoleamide in renal disease. *J. Clin. Invest.*, 1955; 34, 577.
141. Kenney, R. A.: Effects of water deprivation on the renal hemodynamics in man. *Act. Med. Scand.*, 1949; 135, 172.
142. Kerpel-Fronius, E.: Ueber die Wechselbeziehungen zwischen Kochsalz und Reststickstoff. *Ztschr. ges. exp. Med.*, 1932; 85, 235.
143. Kerpel-Fronius, E., Vönoczky, J.: Significance of changes in the tonicity of body fluids in infantile dehydration. *Ann. Paed. Fenn.*, 1957; 3, 403.
144. King, F. P., Lockridge, E. P.: Cystinosis (cystine-storage disease). *Am. J. Dis. Child.*, 1951; 82, 446.
145. Kirman, B. H., Black, J. A., Wilkinson, R. H., Evans, P. R.: Familial pitressin-resistant diabetes insipidus with mental defect. *Arch. Dis. Childh.*, 1956; 31, 59.
146. Klein, A. D., Scammon, R. E.: Relation between surface area, weight and length of the human body in prenatal life. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1929; 27, 456.
147. Koslowski, L., Hartmann, F., Voges, W.: Veraenderungen des Bluteiweissspektrums nach schwerem Muskeltraumen (Crushsyndrome). *Klin. Wschr.*, 1950; 28, 757.
148. Latner, A. L., Burnard, E. D.: Idiopathic hyperchloraemic renal acidosis of infants. *Quart. J. Med.*, 1950; 19, 285.
149. Laragh, J. H., Stoerk, H. C.: On the mechanism of secretion of the sodium-retaining hormone (aldosterone) within the body. *J. Clin. Invest.*, 1955; 34, 913.
150. Laron, Z.: Skinturgor as a quantitative index of dehydration in children. *Pediatrics*, 1957; 19, 816.
151. Lestradet, H., de Menibus, Cl. H., Jezequel, Ch., Royer, P.: Exploration fonctionelles in *Les insuffisances congénitales du tubule rénale chez l'enfant.* Paris, Expansion Scientifique, 1957.
152. Liddle, G. W., Bartter, F. C., Duncan, L. E., Barber, J. K., Delea, C.: Mechanisms regulating aldosterone production in man. *J. Clin. Invest.*, 1955; 34, 949.
153. Lightwood, R.: Calcium infarction of the kidneys in infants. *Arch. Dis. Childh.*, 1935; 10, 205.
154. Lightwood, R.: Idiopathic hypercalcemia in infants with failure to thrive. *Arch. Dis. Childh.*, 1952; 27, 302.
155. Lightwood, R., Macdonald, W. B., Stapleton, T.: Idiopathic hypercalcaemia in infancy. Changes in the skeleton with treatment. *Ann. Paed. Fenn.*, 1957; 3, 426.
156. Lignac, G. C. E.: Stoornis der cystine stofwisseling bij kinderen. *Ned. T. Gen.*, 1924; 68, 2987.
157. Linneweh, F., Buchborn, E., Delbruck, B.: Familiärer renaler diabetes insipidus. *Klin. Wschr.*, 1957; 35, 321.
158. Longsworth, L. G., Curtis, R. M., Pembroke, R. H.: The electrophoretic analysis of maternal and fetal plasmas and sera. *J. Clin. Invest.*, 1945; 24, 46.
159. Luder, J., Burnett, D.: A congenital renal tubular defect. *Arch. Dis. Childh.*, 1954; 29, 44.
160. Macdonald, W. B.: Congenital pitressin resistant diabetes insipidus of renal origin. *Pediatrics*, 1955; 15, 298.
161. Mach, S. R., Mach, E.: L'Aldostérone. *Exp. Ann. Bioch. Med.*, 1956; 18, 63.
162. Mahler, R. F., Stanbury, S. W.: Potassium-loosing renal disease. *Quart. J. Med.*, 1956; 25, 21.
163. Mahoney, W., Sheehan, O.: The effect of total thyroidectomy upon experimental diabetes insipidus in dogs. *Am. J. Physiol.*, 1935; 112, 250.
164. Martin Du Pan, R., Moore, D.: Les protéines du serum sanguin chez le foetus et le nourrisson de moins d'un an. *Ann. Ped.* 1948; 171, 290.
165. Marriott, H. L.: *Water and salt depletion.* Springfield U.S.A., Charles C. Thomas, 1950.
166. Mattar, G., Barnett, H. L., McNamara, H., Lauson, H. D.: Measurement of glomerular filtration rate in children with kidney disease. *J. Clin. Invest.*, 1952; 31, 938.

167. Marx, H.: Diabetes insipidus in *Handbuch Innerer Medizin*, H. von Bergmann. Berlin, Springer-Verlag. 1941.
168. McCance, R. A., von Finck, M. A.: The titrable acidity, pH, ammonia and phosphates in the urine of very young infants. *Arch. Dis. Childh.*, 1947; 22, 200.
169. McCance, R. A., Naylor, N. J. B., Widdowson, E. M.: The response of infants to a large dose of water. *Arch. Dis. Childh.*, 1954; 29, 104.
170. McCance, R. A., Widdowson, E. M.: The correct physiological basis on which to compare infant and adult renal functions. *Lancet*, 1952; 2, 860.
171. McCance, R. A., Widdowson, E. M.: Protein catabolism and renal function in the first two days of life in premature infants and multiple birth. *Arch. Dis. Childh.*, 1955; 30, 405.
172. McCance, R. A., Young, W. F.: The secretion of urine by newborn infants. *J. Physiol.*, 1941; 99, 265.
173. McCune, D. J., Mason, H. H., Clarke, H. T.: Intractable hypophosphatemic rickets with renal glycosuria and acidosis (The Fanconi syndrome). *Am. J. Dis. Child.*, 1943; 65, 81.
174. Metcoff, J., Frenk, S., Gordillo, G., Gómez, F., Ramos-Galván, R., Cravioto, J., Janeway, C. A., Gamble, J. L.: Intracellular composition and homeostatic mechanism in severe chronic infantile malnutrition. IV Development and repair of the biochemical lesion. *Pediatrics*, 1957; 20, 317.
175. Mook, H. W.: in *Klinische diagnostiek*. Gorter E., de Graaff, W. C., Leiden, Stenfert Kroese, 5e dr. 1941, deel I.
176. Moolenaar, A. J.: A new method for the colorimetric determination of aldosterone in urine. *Act. Endocrinol.*, 1957; 25, 161.
177. Moore, D. H., Martin Du Pan, R., Buxton, C. L.: An electrophoretic study of maternal fetal and infant sera. *Am. J. Obst. Gyn.*, 1949; 57, 312.
178. Muller, A., Gautier, A.: Êtude de l'élimination de l'aldostérone et du sodium chez le nouveau-né. *Helv. Paed. Act.*, 1958; 13, 1.
179. Muller, A. F., Riondel, A. M., Manning, E. L., Mach, R. S.: Regulation of the secretion of aldosterone in man. *J. Clin. Invest.*, 1956; 35, 725.
180. Muller, A. F., Riondel, A. M., Manning, E. L., Mach, R. S.: in 161 L'Aldostérone. Mach, S. R., Mach, E., *Exp. Ann. Bioch. Med.*, 1956; 18, 63.
181. Nichols, G., Nichols, N., Weil, W. B., Wallace, W. M.: The direct measurement of the extracellular phase of tissues. *J. Clin. Invest.*, 1953; 32, 1299.
182. Noyons, E. C.: *Chemie en kliniek*. Amsterdam, van Scheltema en Holkema N.V., 1952, deel III.
183. Orlandini, D., Sass-Kortsak, A., Ebbs, J. H.: Serum gamma globulin levels in normal infants. *Pediatrics*, 1955; 16, 575.
184. Ortmann, R.: Morphologisch experimentelle Untersuchungen über das diencephal-hypophysäre System im Verhältnis zum Wasserhaushalt. *Klin. Wschr.*, 1950; 28, 449.
185. Page, I. H.: Effect of diathermy treatment of kidneys on the renal function. *J.A.M.A.*, 1934, 102, 1131.
186. Pencharz, R. J., Hopper, J. J., Rynearson, E. H.: Water metabolism of the rat following removal of the anterior lobe of the hypophysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1936; 34, 14.
187. Peters, J. P., Van Slyke, D. D.: *Quantitative clinical chemistry interpretations*. London, Baillière, Tindall and Cox, 1946, Vol. I.
188. Petersen, V. P.: Plasma phospholipids during prolonged starvation in man. *Act. Med. Scand.*, 1952; 143, 249.
189. Pfeiffer, J. B., Wolff, H. R.: Studies in renal circulation during periods of life stress and accompanying emotional reactions. *J. Clin. Invest.*, 1950; 29, 1227.
190. Pitts, R. F.: Renal excretion of acid. *Fed. Proc.*, 1948; 7, 418.
191. Pitts, R. F.: Modern concepts of acid-base regulation. *Arch. Int. Med.*, 1952; 89, 864.
192. Polonovski, C., Colin, J.: Particularités du nouveau-né et du nourrisson in *Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant*. Paris, Expansion scientifique, 1957.
193. Pratt, E. L., Bienvenu, B., White, M. M.: Concentration of urine solutes by young infants. *Pediatrics*, 1948; 1, 181.

193a. Querido, A.: In Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology, Vol XI, blz. 15, J. en A. Churchill, London, 1957.
194. Raiha, C. E.: Über einige Neugeborenprobleme. *Act. Paed.*, 1940; 28, 390.
195. Rapoport, S.: Hyperosmolarity and hyperelectrolytaemia in pathologic conditions of childhood. *Am. J. Dis. Child.*, 1947; 74, 682.
196. Reinhold, J. G.: in *Standard methods of clinical chemistry*. New-York, Acad. Press Inc., 1953, Vol. I (pag. 84).
197. Richter, C. P.: Experimental diabetes insipidus; its relation to the anterior and posterior lobes of the hypophysis. *Am. J. Physiol.*, 1934; 110, 439.
198. Rinvik, R.: Idiopathic hypercalcemia in infancy. *Ann. Paed. Fenn.*, 1957; 3, 464.
199. Rodeck, H.: *Neurosekretion und Wasserhaushalt bei Neugeborenen und Saüglingen*. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag 1958. (Beihefte zum Archiv. f. Kinderhlk.).
200 Royer, P.: Les fonctions rénales du nouveau-né à terme et prématuré. *Et. Neon.*, 1954; 3, 177.
201. Ruben, B. L., Calcagno, P. L., Rubin, M. I., Weintraub, D. H.: Renal defense response to induced acidosis in premature infants. *Am. J. Dis. Child.*, 1956; 92, 513.
202. Rubin, M. I., Bruck, E., Rapoport, M.: Maturation of renal function in childhood. *J. Clin. Invest.*, 1949; 28, 1144.
203. Sawayer, W. H., Schissgall, R. M.: Increased permeability of the frog bladder to water in response to dehydration and neurohypophysial extracts. *Am. J. Physiol.*, 1956; 187, 312.
204. Scharrer, E., Scharrer, B.: Hormones produced by neurosecretory cells. *Recent Progress Hormone Research*, 1954; 10, 183.
205. Schoental, L., Lurie, D., Kelly, M.: Urea clearance in normal and dehydrated infants and children. *Am. J. Dis. Child.*, 1933; 45, 41.
206. Schweizer, N., Gaunt, R., Zinken, N., Nelson, W. O.: The rôle of the adrenal cortex and the anterior pituitary in diabetes insipidus. *Am. J. Physiol.*, 1941; 132, 141.
207. Shannon, J. A.: The control of the renal excretion of water. *J. Exp. Med.*, 1942; 76, 371.
208. Skinner, A. L., Moll, F. C.: Hypernatremia accompanying infant diarrhea. *Am. J. Dis. Child.*, 1952; 92, 562.
209. Smith, C. A.: *The physiology of the newborn infant*. Springfield U.S.A., Charles C. Thomas, 1951
210. Smith, H. W.: *The kidney. Structure and function in health and disease*. New-York, Oxford Univ. Press, 1955.
211. Smith, L. H., Schreiner, G. E.: Studies on renal hyperchloraemic acidosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1953; 43, 347.
212. Stanbury, S. W., Macaulay, D.: Defects of renal tubular function in the nephrotic syndrome. *Quart. J. Med.*, 1957; 26, 267.
213. Stapleton, T.: Idiopathic renal acidosis in an infant with excessive loss of bicarbonate in the urine. *Lancet*, 1949; 1, 683.
214. Stapleton, T.: The response of idiopathic renal acidosis to oral sodium lactate. *Act. Paed.*, 1954; 43, 49.
215. Stapleton, T., Evans, I. W. J.: Idiopathic hypercalcaemia in infancy. *Helv. Paed. Act.*, 1955; 10, 149.
216. Starling, E. H., Verney, E. B.: The secretion of urine as studied on the isolated kidney. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1925; 97, 321.
217. Stern, J. R., Mais, R. F., Boggs, J. D.: „U" Protein and migration ratios in paper electrophoresis. *Clin. Chem.*, 1957; 3, 599.
218. Strengers, T., Asberg, E.: Een snelle microchloorbepaling. *Ned. T. Gen.*, 1953; 97, 2018.
219. Székely, K., Királyfalovy, E.: Histiocytosis as a cause of diabetes insipidus occultus hypersalaemicus. *Helv. Paed. Act.*, 1957; 12, 204.
220. Teel, H. H.: Diuresis in dogs from neutralized alkaline extracts of the anterior hypophysis. *J.A.M.A.*, 1929; 93, 760.
221. de Toni, G.: Remarks on the relation between renal rickets (renal dwarfism) and renal diabetes. *Act. Paed.*, 1933; 16, 479.
222. Tudvad, F., McNamara, H., Barnett, H. L.: The excretion of bicarbonate and potassium in premature infants. *Act. Paed.*, 1953; 42, 485.
223. Ussing, H. H., Andersen, B.: *The relation between solvent drag and active transport of ions*. Brussels, C. Liébecq, 1955 (pag. 434).

224. Van Slyke, D. D., McFadyen, D. A., Hamilton, P.: Determination of free amino acids by titration of the carbon dioxide formed in the reaction with ninhydrin. *J. Biol. Chem.*, 1941; 141, 671.
225. von der Velden, R.: Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen. *Berl. Klin. Wschr.*, 1913; 50, 2083.
226. Verney, E. B.: The secretion of pituitrin in mammals as shown by perfusion of the isolated kidney of the dog. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1926; 99, 487.
227. Verney, E. B.: Absorption and excretion of water: the antidiuretic hormone. *Lancet*, 1946; 2, 739 en 781.
228. Verney, E. B.: persoonlijke mededeling.
229. Verney, E. B.: Renal excretion of water and salt. *Lancet*, 1957; II, 1237 en 1295.
230. Vesterdal, J.: A simple method of estimating the inuline and para-ammino-hippurate clearances in newborn infants. *Act. Paed.*, 1949; 37, 421.
231. Vesterdal, J.: The renal excretion of water and osmotically active substances in young infants. *Helv. Paed. Act.*, 1955; 10, 167.
232. Vesterdal, J., Tudvad, F.: Studies on the kidney function in premature and full term infants by estimation of the inulin and para-amminohippurate clearances. *Act. Paed.*, 1949; 37, 429.
233. du Vigneaud, V., Lawler, H. C., Popenoe, E. A.: Enzymatic cleavage of glycinamide from vasopressin and a proposed structure for this pressor-antidiuretic hormone of the posterior pituitary. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953; 75, 4880.
234. du Vigneaud, V., Ressler C., Swan, J. M., Roberts, C. W., Katsoyannis, P. G., Gordon, S.: The synthesis of an octapeptide amide with the hormone activity of oxytocin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953; 75, 4879.
235. du Vigneaud, V., Gish, P. T., Katsoyannis, P. G.: A synthetic preparation possessing biological properties associated with arginine-vasopressin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954; 76, 4751.
236. Vink, C. L. J.: The sweat test in cystic fibrosis of the pancreas. *Am. J. Dis. Child.*, 1957; 94, 40.
237. Vink, C. L. J.: Microbepaling van broomsulfaleïne. *Ned. T. Gen.*, 1957; 101, 972.
238. Walker, A. M., Bott, P. A., Oliver, J., MacDowel, M. C.: The collection and analysis of fluid from single nephrons of mammalian kidney. *Am. J. Physiol.*, 1941; 134, 580.
239. Warkany, J., Mitchell, A. G.: Diabetes insipidus in children. *Am. J. Dis. Child.*, 1939; 57, 603.
240. Waring, A. J., Kajdi, L., Tappan, V.: A congenital defect of water metabolism. *Am. J. Dis. Child.*, 1945; 69, 323.
241. Wattiez, R., Loeb, H., Bellens, R., van Geffel, R.: Diabète insipide pitressino-résistant. *Helv. Paed. Act.*, 1957; 12, 643.
242. Weil, W. B., Wallace, W. M.: Hypertonic dehydration in infancy. *Pediatrics*, 1956; 17, 171.
243. Wermer, P.: Hypophyse und Wasserhaushalt. *Wien. Arch. inn. Med.*, 1938; 32, 189.
244. West, J. R., Kramer, J. G.: Nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatrics*, 1955; 15, 424.
245. West, J. R., Smith, H. W., Chasis, H.: Glomerular filtration rate, effective renal blood flow, and maximal tubular excretory capacity in infancy. *J. Ped.*, 1948; 32, 10.
246. White, H. L., Heinbecker, P.: Pituitary regulation of water exchange in the dog and monkey. *Am. J. Physiol.*, 1937; 118, 276.
247. Widdowson, E. M., Spray, C. M.: Chemical development in utero. *Arch. Dis. Childh.*, 1951; 26, 205.
248. Williams, R. H., Henry C.: Nephrogenic diabetes insipidus: transmirred by females and appearing during infancy in males. *Ann. Int. Med.*, 1947; 27, 84.
249. Williams, R. H.: Nephrogenic diabetes insipidus occurring in males and transmitted by females. *J. Clin. Invest.*, 1946; 25, 937.
250. Wilson, J. L., Reardon, H. S., Murayama, M.: Anaerobic metabolism in newborn infant; on resistance of fetus and newborn to oxygen lack. *Pediatrics*, 1948; 1, 581.
251. Winkler, A. W., Elkinton, J. R., Hopper, J. jr., Hoff, H. E.: Experimental hypertonicity; alterations in the distribution of body water, and cause of death. *J. Clin. Invest.*, 1944; 23, 103.
252. Wirz, H.: Der osmotische Druck des Blutes in der Nierenpapille. *Helv. Physiol. Act.*, 1953; 11, 20.
253. Wirz, H.: Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere. *Helv. Physiol. Act.*, 1956; 14, 353.

254. Wirz, H., Hargitay, B., Kuhn, W.: Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch Kryoskopie. *Helv. Physiol. Act.*, 1951; 9, 196.
255. van Wijngaarden, J. B., Keitel, W. G., Isselbacher, J.: Potassium depletion and alkalosis. *New Engl. J. Med.*, 1954; 250, 597.
256. Young, W. F., Hallum, J. L., McCancd, R. A.: The secretion of urine by newborn infants. *Arch. Dis. Childh.*, 1941; 16, 243.
257. Young, W. F., McCance, R. A.: The secretion of urinary dehydrated and normal infants. *Arch. Dis. Childh.*, 1942; 17, 65.
258. Yun-Chen Kao, M., Steiner, M. M.: Diabetes insipidus in infancy resistant to pitressin. *Pediatrics*, 1953; 12, 400.

CURRICULUM VITAE

Na het behalen van het eindexamen H.B.S. te Rolduc liet JACQUES CLEMENT HAROLD MARIE WIJFFELS zich in 1945 inschrijven als student in de geneeskunde aan de gemeentelijke universiteit van Amsterdam. In januari 1951 behaalde hij het doctoraalexamen in de geneeskunde. Hij werd in mei 1953 aan de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs te Rotterdam tot arts bevorderd.

Van januari 1954 tot juli 1955 was hij werkzaam in de kinderafdeling (hoofd J. C. GUNST) van het ziekenhuis Joannes de Deo te 's-Gravenhage. Daarna was hij als assistent verbonden aan de kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. In oktober 1957 werd hij bevorderd tot wetenschappelijk ambtenaar eerste klasse bij de kindergeneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden.

Per 1 januari 1958 werd hij als kinderarts ingeschreven in het specialistenregister.